独立行政法人国立病院機構
大阪医療センター 臨床研究センター

研 究 業 績 年 報

2019年

Institute for Clinical Research
Osaka National Hospital

独立行政法人
国立病院機構 大阪医療センター 臨床研究センター

臨床研究センター研究業績
＜目　　次＞

「各研究室の概要と業績・報告」

臨床研究センター……1

幹細胞医療研究室……36

再生医療研究室……41

分子医療研究室……62

エイズ先端医療開発室……73

HIV感染制御研究室……139

臨床疫学研究室……154

がん療法研究開発室……157

高度医療技術開発室……192

医療情報研究室……199

災害医療研究室……202

臨床研究推進室……208

レギュラトリーサイエンス研究室……211

「令和元年度　研究助成一覧」……219

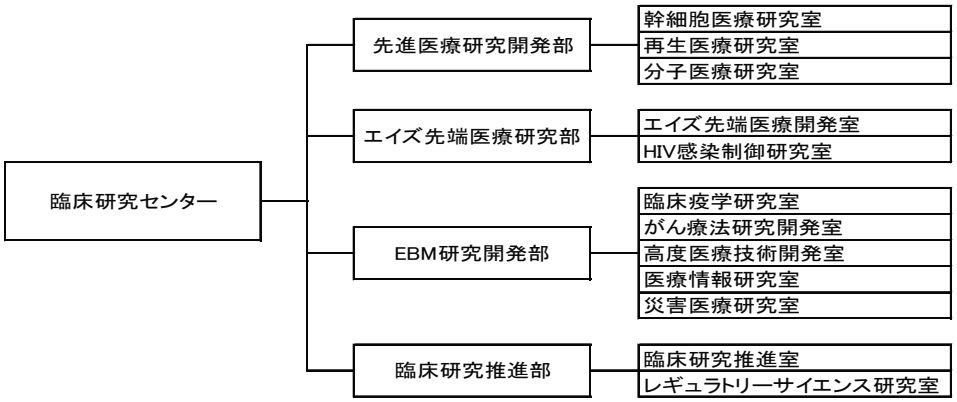
「臨床研究センターの研究業績の区分分類と業績件数の総括表」……222

—各研究室の概要と業績・報告—

臨床研究センター

センター長　白阪琢磨

当臨床研究センターの前身の臨床研究部は昭和 54 年 4 月に設置され 40 年が経過し、現在の臨床研究センターとなって本年度で 12 年目を迎えた。国立病院機構では平成 17 年度より新たな研究業績評価が開始されたが、当院は常に 1-2 位の座を獲得している。この業績評価は、治験、臨床研究プロトコール作成、特許の取得、競争的研究費の獲得、論文著書、国内外の学会発表などの総合力で分析される。日常臨床が多忙を極める中で、大阪医療センターの治験を含めた臨床研究への積極的な取り組みが評価されたものと考える。当臨床研究センターは平成 20 年度臨床研究部から臨床研究センターへランクアップされたのにともない、1 部 5 室体制から 2 部 9 室体制へと改編され、従来病院内の組織であった治験管理部門を新たに臨床研究も含めた支援室、臨床研究推進室として研究センターの元におくこととなった。平成 23 年度からは、新たに高度医療技術開発室、レギュラトリーサイエンス研究室を開設し、3 部 11 室となった。これまでと同様、文部科研に応募を希望する医師については、併任発令を行い、これに対応した。また、院内の多くの医師が臨床研究に携わっていること、本部からの研究助成金を研究業績に応じて一部分配することにより研究推進を図る目的で、平成 18 年度より医長以上の併任、英文論文筆頭著者併任をおこなうこととした。平成 25 年度 DMAT 西日本拠点に指定されたのに伴い、平成 26 年度から災害医療研究室を加え 4 部 12 室体制となった。令和元年度の構成は以下のとおりである。



先進医療研究開発部

幹細胞医療研究室

幹細胞医療研究室では、ヒト iPS 細胞（人工多能性幹細胞）の作製と、iPS 細胞から神経幹細胞（神経系細胞を供給する能力を持つ幹細胞）への分化誘導を行い、再生医療や、神経毒性評価系の構築に向けた技術開発、及び疾患の発症メカニズ

ムの研究を行っている。また、当センター脳神経外科及び再生医療研究室と共同で、各種脳腫瘍の遺伝子変異解析と、新規腫瘍マーカーの探索を実施している。

再生医療研究室

再生医療研究室では、各種ヒト細胞を応用した「細胞治療」を新しい先進的な医療として確立させることを目標に、治療に使用する各種ヒト細胞の培養・加工プロセスの開発、治療用ヒト細胞の品質管理並びに安全性評価に関する技術開発などの研究を行なっている。また、ヒト幹細胞を応用した薬剤毒性評価系の開発と新規治療薬候補化合物の探索を目指した基礎的研究を実施している。さらに、悪性脳腫瘍の新規診断・治療法開発を目標に、分子遺伝学的解析を実施している。

分子医療研究室

分子医療研究室では各種遺伝子検査を用いた悪性脳腫瘍、難治性脳形成障害症等の難治性神経疾患の分子診断技術の開発と、分子診断結果を用いた病態解析研究、および新規治療法開発を実施している。

エイズ先端医療研究部

エイズ先端医療開発室

大阪医療センターでは、HIV 感染症の専門的診療は感染症内科が担い、他の機能はエイズ先端医療研究部がコーディネートしている。臨床研究の主なテーマとして HIV 感染症の病態解析や治療に関する研究と患者中心の医療の提供に関する研究に取り組んでいる。教育・研修では院外向けと共に、院内での研修については、看護部、医療相談室、臨床心理室等と共に職員研究部と協働で実施し、多くの参加者を得ている。

HIV 感染制御研究室

エイズ先端医療開発室と共同で、HIV 感染症の診療における多くの問題に対して研究を行っている。厚生労働省エイズ対策研究事業を中心に、HIV 感染症の病態における種々の問題点の解明に取り組み、多施設共同臨床調査や臨床的課題について取り組んでいる。

EBM 研究開発部

臨床疫学研究室

臨床疫学研究室は主に消化器疾患の病態を分子疫学面から検証し、最適な治療方法や安全性を検討している。肝炎に関する種々の研究を積極的に推進している。さらに HIV 感染が B 型急性肝炎の重症度に与える影響についても検討している。A 型肝炎についても HAV 株が EuroPride であることを報告した。

がん療法研究開発室

本研究室では、最新の基礎研究や臨床研究によって得られた成果を利用した科学的根拠に基づいた新しい癌治療法の開発を目的として、がん細胞やがん組織を用いた基礎的研究から科学的根拠を確実にするための全国規模の多施設共同臨床試験への参加、自主的臨床試験研究の企画を進めている。特に、新たながんの診断や治療戦略の開発をめざし、外科手術時などに得られたがん組織を利用してがんにおける分子異常を探り、それに基づいた臨床において利用できる医療技術や医薬品として確立することを行う目的とした研究（橋渡し研究、トランスレーショナルリサーチ）を行っている。

高度医療技術開発室

医用画像診断装置の技術開発により低侵襲化、従来視覚化困難であった部位や現象の画像化が可能になりつつあり、そこから新たな治療が生まれる可能性がある。これらの技術開発には医工連携すなわち病院、大学、企業との連携体制の構築が必要であるが、米国における産学連携の仕組みや組織と比較すると本邦ではまだまだ発展の余地が多いと言える。病院における医療現場のニーズを企業が保有している技術開発力や大学の基礎医学研究能力に結び付けながら、常に新しい高度医療技術の開発に取り組んでゆくことが、病院に付属する本研究室の最も重要な役割である。平成 30 年度には CT 画像検査、心エコー検査に関して行った研究報告（AHA2018）が、心エコー図学会に認められ海外発表優秀論文賞を受賞した。

医療情報研究室

医療情報研究室では、医療への IT 応用に関するソフト、ハードの両側面の研究を行って　　いる。病院において実稼働している病続情報統合システムを用いた研究、病院情報システム本体の機能拡張に関する独自の研究を実施する一方、治験・臨床研究や医療安全に関する　　システム的検討、シミュレーションや統計などの情報科学の医療応用に関する研究を行っている。また、ネットワーク技術や画像処理技術の応用・改良など、情報処理の基盤技術に関連した研究も行っている。早急に実用化することを求められている災害時の国内標準 電子カルテについて、あるいは SS-MIX、SS-MIX2、MML、openEHR といった標準規格を通して異なる電子カルテシステム間のスムーズな連携についても研究を行なっている。2019 年には「令和時代のシステムリプレース-診療現場からのレポートー」というテーマでワークショップを主催した。国内甚大災害時に使用出来る電子トリアージ、災害掲示板、電子災害診療録統合システムの開発と実用化を行い、本システムを利用した机上訓練結果は 2020 年 2 月の災害医学会で発表した。

災害医療研究室

主要な研究テーマのひとつは災害時医療情報の応用で、厚生科学研究費補助金による「災害時効果的初動期医療の確保及び改善に関する研究」では共同研究者

として災害時の標準的診療記録票を作成した。さらに主任研究者として厚生労働省指定研究「南海トラフ巨大地震の被害想定に対するDMATによる急性期医療対応に関する研究」を報告し、厚生労働省の進めている災害急性期医療対応の判断根拠となるデータを作成した。今年度は医療情報部岡垣が、医療情報の災害活用に関し複数回の国内学会発表をおこなった。また、国際学会ではファイルメーカーを応用した災害時の医療情報収集と整理、解析の方法を研究発表した。

臨床研究推進部

臨床研究推進室

臨床研究推進室は、CRCおよび治験事務局として治験の全体的なコーディネーションを担うことにより、契約前から終了まで迅速かつ質の高い治験実施を支援している他、受託研究審査委員会（IRB）事務局機能も併せ持っている。受託研究と各種臨床研究関連指針が適応される自主研究は、それぞれ独立した２つのIRB（第１委員会・第２委員会）により審議を行っている。この２つのIRBは、厚生労働省より「質の高い倫理審査が行える委員会（認定倫理審査委員会)」として認定を受けており、iPadを導入し、ペーパーレスとしている。

また、平成３０年３月３１日には臨床研究法上の臨床研究審査委員会として厚生労働大臣から認定を取得した。国立病院機構では５機関が認定されており、４月以降は情報共有を行いつつ審査体制の整備に努め、平成３１年１月から審査意見業務を開始した。

治験実績では、国立病院機構内施設で全国2位の成績であった。

自主研究の支援に関しては、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に基づいた質の高い臨床研究の実施をより進めるために、研究機関の長が行う点検（自己点検）を実施し、その結果を研究者にもフィードバックしている。また確実な同意書管理のための支援も継続的に取り組んでいる。臨床研究法準拠の研究についても、同様の支援を行っている。

レギュラトリーサイエンス研究室

レギュラトリーサイエンスの考えに基づき、臨床現場での薬剤・医療機器や技術等の使用を評価するための手法の構築を目的として平成 23 年 4 月に設立され、9 年が経過した。令和元年度においては、心房細動患者における抗凝固薬治療と満足度評価、国際共同試験 GARFIELD-AF 試験における NOAC とワルファリンの使い分けに関する因子分析、同試験における慢性腎臓病のアウトカムに及ぼす影響、ETNA-AF 国際レジストリーの異議とデザイン、75 歳以上の高齢者心房細動レジストリー（ANAFIE）登録解析、ANAFIE 研究における脳梗塞既往患者解析等を行い、英文論文化し発表した。

【2019 年度 研究業績発表】

A-0

Tanaka S, Kishi T, Ishihara A, Watanabe D, Uehira T, Ishida H, Shirasaka T, Mita E：Outbreak of hepatitis A linked to European outbreaks among men who have sex with men in Osaka, Japan, from March to July 2018.「Hepatol Res」49(6):P.705-710、2019 年 6 月、Epub 2019 Mar 1.

Sakakibara Y, Kato S, Kawamato Y, Higashi S, Bessho H, Fujii Y, Shoji A, Iwasaki T, Ishihara A, Tanaka S, Hasegawa H, Akasaka T, Nakazuru S, Ishida H, Watanabe D, Uehira T, Shirasaka T, Mita E：Helicobacter pylori infection status in human immunodeficiency virus-positive patients. 「Gastrointestinal Endoscopy」89(6) Sup, P.AB502、2019 年 6 月

Ishida H, Ishihara A, Tanaka S, Iwasaki T, Hasegawa H, Akasaka T, Sakakibara Y, Nakazuru S, Uehira T, Shirasaka T, Mita E：Favorable outcome with direct-acting antiviral treatment in hepatitis C patients coinfected with HIV.「Hepatol Res」49(9)：P.1076-1082、2019 年 9 月、Epub 2019 Jun 17.

A-4

宮崎哲郎、清木祐介、石原朗雄、田中聡司、上平朝子、白阪琢磨、石田 永、三田英治：Sofosbuvir 治療時に Atazanavir による高ビリルビン血症を呈した 2 例「日本病院総合診療医学会雑誌」15(3)：P.326、日本病院総合診療医学会、2019 年 5 月

清木祐介、田中聡司、宮崎哲郎、石原朗雄、来住知美、上平朝子、白阪琢磨、石田 永、三田英治：2018 年 A 型急性肝炎流行に関する検討「日本病院総合診療医学会雑誌」15（3）：P.252、日本病院総合診療医学会、2019 年 5 月

河本泰治、北島平太、来住知美、上平朝子、白阪琢磨、三田英治：HIV 合併 A 型劇症肝炎の治療中に重症急性膵炎を合併した一例「膵臓」34(3)：P.A300、日本膵臓学会、2019 年 6 月

金澤美弥子、新井裕子、遠藤康伸、笠井正志、笠松 悠、鞍谷沙織、小塚雄民、小森敏明、佐々木富子、白阪琢磨、杉山香代子、張 慶哲、藤田直久、三浦正義、明神翔太、矢野篤次郎、山之上弘樹、由良温宣、波多江新平：感染予防対策のため

の基本的知識の理解 病院における隔離予防対策のポイント 隔離を合理的に行うために「診療と新薬」56（7）：P.527-541、医事出版社、2019 年 7 月

白阪琢磨：AIDS 治療のこの 35 年を振り返り、次の 10 年、20 年へ「HIV 感染症と AIDS の治療」10(1)：P.4-18、株式会社メディカルレビュー社、2019 年 9 月

白阪琢磨：ガイドライン改訂の Points DHHS ガイドライン改訂のポイント「HIV 感染症と AIDS の治療」10(1)：P.19-25、株式会社メディカルレビュー社、2019 年 9 月

白阪琢磨：HIV 感染症診断の最前線「Medical Technology」47(9)：P.910-916、2019 年 9 月 15 日発行

白阪琢磨：HIV 診療におけるチーム医療とその意義「呼吸器内科」36(5)：P.500-505、科学評論社、2019 年 11 月

白阪琢磨：抗 HIV 薬「治療薬ハンドブック 2020」、株式会社じほう、2020 年 1 月

大北全俊、井上洋士、山口正純、白阪琢磨：Undetectable=Untransmittable (U=U)とは何か：「ゼロ」の論理について「日本エイズ学会誌」22(1)：P.19-27、2020 年 2 月

A-5

白阪琢磨：HIV 感染症及びその合併症の課題を克服する研究。厚生労働行政推進調査事業費補助金（エイズ対策政策研究事業）「HIV 感染症及びその合併症の課題を克服する研究」令和元年度研究報告書、2020 年 3 月 31 日

白阪琢磨:エイズ発症予防に資するための血液製剤による HIV 感染者の調査研究。公益財団法人友愛福祉財団委託事業「エイズ発症予防に資するための血液製剤による HIV 感染者の調査研究」令和元年度報告書、2020 年 3 月 31 日

A-6

白阪琢磨：「HIV の新常識」知って。毎日新聞朝刊、2019 年 6 月 17 日

白阪琢磨：エイズは治療すれば人にうつらない病気に 新常識で若者啓発。産経新聞、2019 年 11 月 7 日

（HIV/AIDS 先端医療開発センター）：医の現場「HIV 治療の今」。読売新聞朝刊（近畿、中四国版）、2020 年 3 月 27 日

B-2

Kawamoto Y, Tanaka S, Ishihara A, Watanabe D, Uehira T, Ishida H, Shirasaka T, Mita E: Immune reconstitution inflammatory syndrome and CD4 lymphocyte count as predictive factors for HBsAg seroclearance in HBV/HIV patients treated with antiretroviral therapy. European Association for the Study of Liver, The International Liver Congress 2019, Vienna, 2019 年 4 月 11 日

Yagura H, Watanabe D, Nakauchi T, Kushida H, Tomishima K, Hirota K, Ueji T, Nishida Y, Miyabe T, Sako R, Yamazaki K, Uehira T, Shirasaka T: Discontinuation of long-term dolutegravir treatment is associated with UGT1A1 gene polymorphisms. 10th IAS Conference on HIV Science (IAS 2019), Mexico City, 2019 年 7 月 22 日

Yoshihara Y, Kato T, Watanabe D, Shirasaka T, Murai T: Differences of cognition and brain white matter between cART-treated HIV-infected patients with low and high CD4 nadir. NEUROSCIENCE 2019, Chicago, 2019 年 10 月 23 日

B-3

白阪琢磨：Scientific Engagement Satellite Symposia「国内のガイドラインについて」。第 33 回日本エイズ学会学術集会・総会、熊本、2019 年 11 月 28 日

白阪琢磨：臨床試験が示す今後の HIV 診療の新たな展開への期待と課題～2 剤併用療法(DTG+3TC)を HIV の実臨床でどう活かすべきか～。第 33 回日本エイズ学会学術集会・総会、熊本、2019 年 11 月 28 日

白阪琢磨：HIV 感染症：治療の手引き「What’s New」。第 33 回日本エイズ学会学術集会・総会、熊本、2019 年 11 月 29 日

B-4

河本泰治、榊原祐子、別所宏紀、東 瀬菜、藤井祥史、庄司絢香、加藤聖也、石原朗雄、 岩崎哲也、田中聡司、長谷川裕子、赤坂智史、中水流正一、石田 永、三田英治、廣田和之、上地隆史、渡邊 大、上平朝子、白阪琢磨：当院で経験した肝膿傷 104 症例の検討。 第 105 回日本消化器病学会総会、金沢、2019 年 5 月 9 日

河本泰治、北島平太、来住知美、上平朝子、白阪琢磨、三田英治：HIV 合併 A 型劇症肝炎の治療中に重症急性膵炎を合併した一例。第 50 回日本膵臓学会大会、東京、2019 年 7 月 12 日

蜂谷敦子、佐々木悟、伊藤俊広、潟永博之、岡 慎一、渡邊 大、白阪琢磨、南 留美、山本政弘、松田昌和、重見 麗、岡﨑玲子、岩谷靖雅、横幕能行、杉浦 亙、吉村和久、菊地 正：薬剤耐性 HIV 調査ネットワーク。国内新規 HIV/AIDS 診断症例における薬剤耐性 HIV-1 の動向。第 73 回国立病院総合医学会、名古屋、2019 年 11 月 8 日

矢倉裕輝、櫛田宏幸、渡邊 大、中内崇夫、西田恭治、宮部貴識、佐光留美、上平朝子、白阪琢磨、山内一恭：ラルテグラビルを 1 回 1200mg1 日 1 回投与した際の血漿中トラフ濃度に関する検討。第 73 回国立病院総合医学会、名古屋、2019 年 11 月 8 日

中内崇夫、矢倉裕輝、櫛田宏幸、桝田智仁、廣田和之、上地隆史、渡邊 大、西田恭治、上平朝子、白阪琢磨：当院におけるリルピビリン/ エムトリシタビン/テノホビルアラフェナミドフマル酸塩配合錠の使用状況について。第 33 回日本エイズ学会学術集会･総会、熊本、2019 年 11 月 27 日

佐野貴子、近藤真規子、土屋菜歩、須藤弘二、星野慎二、井戸田一朗、清水茂徳、生島 嗣、岩橋恒太、今井光信、加藤眞吾、市川誠一、白阪琢磨、今村顕史：ウェブサイト「HIV 検査・相談マップ」を用いた HIV 検査相談情報の提供とサイト利用状況の解析。第 33 回日本エイズ学会学術集会･総会、熊本、2019 年 11 月 28 日

白阪琢磨、橋本修二、川戸美由紀、大金美和、岡本 学、潟永博之、日笠 聡、福武勝幸、八橋 弘、岡 慎一：血液製剤による HIV 感染者の調査成績 第 1 報 健康状態と生活状況の概要。第 33 回日本エイズ学会学術集会･総会、熊本、2019 年

11 月 28 日

川戸美由紀、橋本修二、大金美和、岡 慎一、岡本 学、潟永博之、日笠 聡、福武勝幸、八橋 弘、白阪琢磨：血液製剤による HIV 感染者の調査成績 第 2 報 循環器疾患等の状況。第 33 回日本エイズ学会学術集会･総会、熊本、2019 年 11 月 28 日

佐保美奈子、古山美穂、山田加奈子、高 知恵、二木貞夫、土井章裕、岡本友子、立花久裕、辻岡舞衣子、北畠朋子、白阪琢磨：臨床看護職による大阪府立 A 高校におけるクラス単位 HIV 予防教育の実践。第 33 回日本エイズ学会学術集会･総会、熊本、2019 年 11 月 28 日

渡邊 大、上平朝子、鍵浦文子、松山亮太、梯 正之、砂川富正、白阪琢磨：当院の新規診断 HIV 感染者における診断時 CD4 陽性 T リンパ球数と血中 HIV-RNA 量の年次推移に関する検討。第 33 回日本エイズ学会学術集会･総会、熊本、2019 年 11 月 28 日

櫛田宏幸、中内崇夫、矢倉裕輝、桝田智仁、廣田和之、上地隆史、渡邊 大、西田恭治、 上平朝子、白阪琢磨：ラルテグラビルカリウムの投与法間におけるトラフ血漿中濃度の比較検討。第 33 回日本エイズ学会学術集会･総会、熊本、2019 年 11 月 29 日

矢倉裕輝、中内崇夫、櫛田宏幸、桝田智仁、廣田和之、上地隆史、渡邊 大、西田恭治、 上平朝子、白阪琢磨：テノホビルアラフェナミド投与時のテノホビル血漿トラフ濃度に関する検討。第 33 回日本エイズ学会学術集会･総会、熊本、2019 年 11 月 29 日

B-6

渡邊 大、川畑拓也、森 治代、小島洋子、駒野 淳、塩田達雄、中山英美、村上努、桝田智仁、廣田和之、上地隆史、西田恭治、上平朝子、白阪琢磨：プロテアーゼ領域と逆転写酵素領域の配列を用いた新型変異HIV感染のスクリーニング法に関する検討。第33回近畿エイズ研究会学術集会、大阪、2019年6月8日

廣田和之、渡邊 大、小泉祐介、坂梨大輔、上地隆史、西田恭治、竹田真未、田

栗貴博、小澤健太郎、三鴨廣繁、白阪琢磨、上平朝子：当院のHIV感染者の皮膚軟部組織感染症における市中感染型メチシリン耐性黄色ブドウ球菌感染に関する検討。第33回近畿エイズ研究会学術集会、大阪、2019年6月8日

矢倉裕輝、渡邊 大、中内崇夫、櫛田宏幸、西田恭治、宮部貴識、佐光留美、上平朝子、山内一恭、白阪琢磨：投与開始早期のテノホビル血漿トラフ濃度高値とテノホビルジソプロキシルフマル酸塩の長期投与時の腎機能関連有害事象による投与中止の関連。第 33 回近畿エイズ研究会学術集会、大阪、2019 年 6 月 8 日

岩橋佑樹、廣田和之、上地隆史、渡邊 大、桝田智仁、西田恭治、上平朝子、白阪琢磨：HIV感染者において市中感染型MRSAによる皮膚軟部組織感染症と菌血症を認めた一例。第227回日本内科学会近畿地方会、京都、2020年3月7日

B-7

白阪琢磨：HIV 感染症 ゼロを目指して、今、できること～長期療養時代のニーズとビクタルビ配合錠へ寄せる期待～。Gilead Infectious Disease Symposium in 中国・四国、岡山、2019 年 7 月 27 日

白阪琢磨：DTG+3TC の 2DR の臨床試験をひもとく～HIV 感染症治療の歴史と 2DR が開く今後の展望。シオノギ Web カンファレンス、大阪、2019 年 10 月 30 日、31 日

B-8

白阪琢磨：概論。2019 年度大阪大学医学部環境医学・公衆衛生学実習、大阪、2019 年 4 月 18 日

白阪琢磨、東 政美：HIV/AIDS の基礎知識。泉大津 HIV 感染症研修、泉大津、2019 年 4 月 23 日

白阪琢磨：Perspecitve of HIV-1 infection and AIDS in Japan。The Tokyo HIV Clinical Forum、東京、2019 年 5 月 7 日

白阪琢磨：最新の HIV 感染症治療と最近の課題。平成 31 年度中核拠点病院看護管理者会議、東京、2019 年 5 月 17 日

白阪琢磨：HIV/AIDS の基礎知識～医療と最新の治療について。大阪府平成 31 年度 HIV/AIDS 基礎研修、大阪、2019 年 5 月 24 日

白阪琢磨：HIV の最新治療。厚生科研エイズ対策研究事業 第 18 回 HIV サポートリーダー養成研修、大阪、2019 年 6 月 21 日

白阪琢磨：日本の HIV/エイズの感染動向と HIV 医療体制。エイズ予防財団令和元年度 HIV/エイズ基礎研修会、大阪、2019 年 7 月 12 日

白阪琢磨、北山翔子、岩室紳也：話してリアルになったこと HIV/AIDS だけではなく、いろんなことについて～〈話す〉の意味は～～〈リアル〉とは～。第 26 回 AIDS 文化フォーラム in YOKOHAMA、横浜、2019 年 8 月 2 日

白阪琢磨：HIV 陽性者の人権課題～HIV、AIDS 等の現状と課題～。大阪府人権総合講座 人材養成コース（前期）、大阪、2019 年 8 月 7 日

白阪琢磨、岡本　学：HIV/AIDS の基礎知識と療養生活上の感染予防について。HIV/AIDS 研修（芥川病院職員研修）、大阪、2019 年 8 月 21 日

白阪琢磨：HIV 感染症の基礎知識と患者のケアの実際。医療法人協和会協立病院 HIV/AIDS 研修、川西、2019 年 8 月 26 日

白阪琢磨：HIV/AIDS の基礎知識：HIV 感染症・抗体検査・日和見疾患・治療。2019 年度 HIV/AIDS 看護師研修初心者コース、大阪、2019 年 9 月 2 日

白阪琢磨：HIV/エイズの基礎知識－歴史、現状、今後の対策（検査、予防も含む）。大阪市阿倍野区薬剤師会 保険薬局部会研修会、大阪、2019 年 9 月 7 日

白阪琢磨：HIV/エイズの基礎知識と施設での受け入れについて。高齢者等介護施設のための HIV/エイズ研修会～知ることからはじめよう～、大阪、2019 年 9 月 27 日

白阪琢磨：疫学と抗 HIV 治療ガイドライン。令和元年度 HIV 感染症研修会、大阪、2019 年 9 月 30 日

白阪琢磨：HIV の最新治療。厚生科研エイズ対策研究事業 第 19 回 HIV サポートリーダー養成研修、大阪、2019 年 10 月 4 日

白阪琢磨、岩室紳也、白井千香：自分のこととして考えよう-性感染症・HIV-。第 9 回 AIDS 文化フォーラム in 京都、京都、2019 年 10 月 5 日

白阪琢磨：HIV 感染症の疫学。令和元年度奈良県立医科大学健康政策医学実習、大阪、2019 年 10 月 9 日

白阪琢磨：HIV 陽性者の受け入れに向けて・高齢者結核の問題と集団感染対策。大阪市老人福祉施設連盟研修会、大阪、2019 年 10 月 11 日

大平勝美、岡 慎一、高久陽介、白阪琢磨：10 年で変わったこと･変わらないこと、そして 2030 年を見据えて。ViiV10 周年記念シンポジウム、東京、2019 年 11 月 11 日

岡 慎一、白阪琢磨、松下修三：the path forward and the potenetial role of FTC in Japan。厚生労働行政推進調査事業「2020 年五輪大会に向けた東京都内の HIV･性感染症対策に関する研究」班 The path to ending AIDS: Mobilizing the city for Tokyo 2020、東京、2019 年 12 月 2 日

白阪琢磨：HIV/AIDS の現状と支援。大阪府立大学公衆衛生看護学講義、大阪、2019 年 12 月 3 日

白阪琢磨：HIV について。大阪赤十字看護専門学校 講義、大阪、2019 年 12 月 6 日

白阪琢磨:医療と幸福感－生まれて来て､死ぬまで－医師がともに歩み思うこと。平成 31 年度大阪府立豊中高等学校ワールドラーニング事業、豊中、2020 年 1 月 30 日

白阪琢磨：HIV 感染症で期待される病診連携と新たな課題。令和元年度 HIV 地域医療連携研修会、大阪、2020 年 2 月 6 日

B-9

白阪琢磨：HIV 感染症・エイズについて 1-①。FM 大阪ラジオ「HIV/AIDS 啓発プロジェクト LOVE+RED」、大阪、2019 年 6 月 4 日

白阪琢磨：HIV 感染症・エイズについて 1-②。FM 大阪ラジオ「HIV/AIDS 啓発プロジェクト LOVE+RED」、大阪、2019 年 6 月 11 日

白阪琢磨：HIV 感染症・エイズについて 1-③。FM 大阪ラジオ「HIV/AIDS 啓発プロジェクト LOVE+RED」、大阪、2019 年 6 月 18 日

白阪琢磨：「ええなぁカラダ相談室」HIV について。MBS ラジオ「上泉雄一のええなぁ」、大阪、2019 年 8 月 7 日、14 日、21 日放送

白阪琢磨：エイズという病気とは？。2020 年度より使用教科書「小学校 新しい保健」教師用指導書付属 DVD-ROM、大阪、2019 年 11 月 15 日

白阪琢磨：エイズを取り巻く状況について。ABC ラジオ「道上洋三の健康道場」、大阪、2019 年 12 月 7 日、14 日放送

司会 満屋 裕明
Hiroaki Mitsuya
国立研究開発法人国立国際医療研究センター研究所所長・理事
熊本大学医学部附属病院総合臨床研究部特別招聘教授
米国国立衛生研究所・米国国立癌研究所・レトロウイルス感染症研究部部長

岡 慎一
Shinichi Oka
国立研究開発法人国立国際医療研究センター
エイズ治療・研究開発センター長

立川 夏夫
Natsuo Tachikawa
横浜市立市民病院感染症内科部長

松下 修三
Shuzo Matsushita
熊本大学ヒトレトロウイルス学共同研究センター
臨床レトロウイルス学分野教授

AIDS治療のこの35年を振り

第1部
HIV治療の歴史を振り返る

はじめに

満屋　2010年の『HIV感染症とAIDSの治療』の創刊以来，10年が経過しました。当時と比べてHIV感染症治療の原則が大きく変わったわけではありませんが，抗HIV薬の開発は長足の進歩を遂げ，より副作用が少なく，耐性が発現しにくく，効果が強力で服薬回数が少ない薬剤が登場しました。今や2剤レジメンにより，「3剤以上から成る抗レトロウイルス療法(anti-retroviral therapy：ART)で開始すべきである」というかつてのHIV感染症の治療原則さえもが変更されました。本座談会では，HIV感染症とAIDSの治療において先駆的な取り組みを続けてこられた本誌編集委員の先生方にお集まりいただき，第1部ではAIDS治療のこの35年を振り返り，第2部ではこれからのHIV診療の課題と展望についてディスカッションしていきたいと思います。

治療薬開発初期の課題

満屋　はじめに，AIDS治療薬の開発に携わった経緯と当時の課題について私からお話します。1982年に留学して米国国立衛生研究所(National Institute of Health；

味澤　篤
Atsushi Ajisawa
東京都立北療育医療センター院長

白阪 琢磨
Takuma Shirasaka
独立行政法人国立病院機構
大阪医療センター
臨床研究センター長／
HIV/AIDS 先端医療開発センター長

潟永 博之
Hiroyuki Gatanaga
国立研究開発法人
国立国際医療研究センター
エイズ治療・研究開発センター

髙折 晃史
Akifumi Takaori-Kondo
京都大学大学院医学研究科
血液・腫瘍内科学教授

返り，次の10年，20年へ

NIH）のDr. Samuel Broderの研究室に加わった私は，成人T細胞白血病（adult T-cell leukemia；ATL）の原因であり，HIVと同じレトロウイルスの一員であるヒトT細胞白血病ウイルス（human T-cell leukemia virus；HTLV）-1に感染した細胞と非感染の細胞での抗原特異性や，免疫反応を比較する研究やHTLV-1に特異的な細胞傷害性T細胞（cytotoxic T-lymphocyte；CTL）を作る研究などに従事していました。これには日本で多用していたCD4陽性Tリンパ球のクローン化の知識と技術が役立ちましたが，そのような時に「ヒトT細胞株があるならAIDS治療薬の研究をやらないか」とDr. Broderから提案されたのです。

AIDSに対する恐怖は当時の医療従事者・研究者にもありましたが，私はHTLV-1の感染力が弱いのだから同じレトロウイルスであるHIV-1の感染力も弱いはずだと考え，逆転写酵素阻害剤の開発に文字通り手探りで，それも全く独力で乗り出しました。そこからトリパノソーマ症治療薬スラミンの逆転写酵素阻害効果の検討，世界初の抗HIV薬となるジドブジンの発見，第2，第3の逆転写酵素阻害剤ジダノシン（ddI）とザルシタビン（ddC），さらにプロテアーゼ阻害剤ダルナビルの開発へと私が独自で進めた研究が進展していくことになります。

中和抗体を用いたHIV/AIDS治療の過去・現在・未来

満屋　AIDSの研究が忙しくなり，熊本大学医学部第二内科（現 血液内科・膠原病内科・感染免疫診療部）で中和抗体を用いたHTLV-1研究をされていた松下修三先生にNIHに来てい

満屋 裕明

ただきました。まず，中和抗体を用いたHIV/AIDS治療の過去・現在・未来について，松下先生に当時のことを振り返りながら，お話しをお伺いします。

松下　私がNIHへ留学したのは1983年で，おもにHTLV-1の感染症例を対象にB細胞から中和単クローン抗体を採取する研究をしていました。米国国立がん研究所（National Cancer Institute；NCI）のDr. Robert Galloが主催するミーティングに参加し，HIV中和抗体を有する感染者はAIDSを発症しないことを知り，帰国後に中和抗体の研究を開始しました。

そして1987年，われわれは第3回国際AIDS学会（International AIDS Society；IAS）において，世界に先駆けてHIV-1に対する中和抗体0.5βを樹立したことを発表しました[1]。さらに，1992年には動物実験で，HIV-1接種前にヒト抗体と0.5β抗体をキメラ化した抗体を投与すると完全にHIV感染を抑制できるとの報告が『Nature』に掲載され[2]，強いインパクトをもたらしました。

しかしその後，広範囲かつ強力な中和抗体が多数報告されたにもかかわらず，HIV感染を完全に抑制する中和抗体は作成も誘導もできていないのが実情です。これは中和抗体がターゲットとする外被糖蛋白（Env）がきわめて変異しやすい領域であることが一因となっています。2005年に実施された単クローン抗体2G12，2F5，4E10を組み合わせた臨床試験でも，リバウンドまでの時間延長はみられたもののウイルス抑制を維持できないという結果でした[3]。

その後，われわれは抗体誘導ではなく，HIV感染例への治療目的でKD-247を単独投与する第I相B臨床試験を2015年に実施しました[4]。単クローン抗体KD-247はHIVの中和だけでなく，慢性感染細胞を排除しウイルス量のセットポイントを下げる可能性が示唆されました。

さらに2016年には3BNC117が抗HIV薬中断中のリバウンドを抑制することが報告されました[5]。2018年，SHIV感染サルにおいてToll様受容体（Toll-like receptor；TLR）7アゴニストと広域中和抗体PGT121の併用がリバウンドを遅らせ，リザーバー細胞を減少させるとの報告がなされました[6]。一方，VRC01ではリバウンド抑止効果に有意差を認めず[7]，Env蛋白質のV3グリカンスーパー部位を標的とする10-1074でも同様でしたが[8]，3BNCと10-1074を併用投与したSHIV感染サル13頭中6頭で治療後もウイルスの増殖抑制が観察されています[9]。これには中和抗体によるCD8陽性T細胞のエンハンスメントが関与している可能性がありますが，詳細な機序については明らかになっていません。ヒトでは11例中2例で寛解が確認されています[10]。

より多くの症例に寛解をもたらす治療プロトコルの開発はこれからの課題であり，免疫から逃避する変異ウイルスを出現させない2種類以上の中和抗体の併用が重要と考えられます。さらに*in vivo*では*in vitro*よりも抗体の投与量が必要であることや，ART下では残存ウイルスのモニタリングができず，治療中断しか確認方法がないことなど，解決すべき課題は多々あります。

東大医科研での奮闘から現在へ

満屋　続いて，岡先生に東京大学医科学研究所（医科研）でのHIV/AIDSとの奮闘と現在へ至る道のりについてお伺いしたいと思います。

岡　私は老人医療センターでバクテリアの研究をしており，当時ボスだった島田馨先生が医科研に移られたため，1986年に私も医科研に移りました。医科研では告知を求めて感染症科を受診する血友病患者さんを対象にAIDS診療を開始した時期で，同年夏にカリニ肺炎を起こしたAIDS患者さんが死亡されました。病棟は大混乱となり，AIDSの重大さを認識した島田先生にHIVの研究を勧められたのです。医科研では1987年1月からインターフェロン（interferon；IFN）治療を開始し，私は1988年にNIHへ客員研究員として留学し，満屋先生とお会いしました。当時のNIHで行われていたIFN治療の試験は大変参考になりましたし，研究面ではポリメラーゼ連鎖反応（polymerase chain reaction；PCR）法を学びました。翌年に帰国

し，PCRでHIVのウイルス定量ができないかと模索していたのですが，私がみていたのは残念ながらRNAではなくDNAでした。

医科研では1990年代に看護師の相次ぐ退職が問題となり，看護部長から「AIDS診療を続けていると看護師がいなくなってしまう」と苦情を受けました。「それでは，隠さずに『医科研はAIDS診療を行う病院です』と新聞広告を出したらどうか」と伝えたところ，本当に新聞広告が出たのです。すると意欲ある若い看護師が全国から集まるようになり，医科研の雰囲気は大きく変化しました。

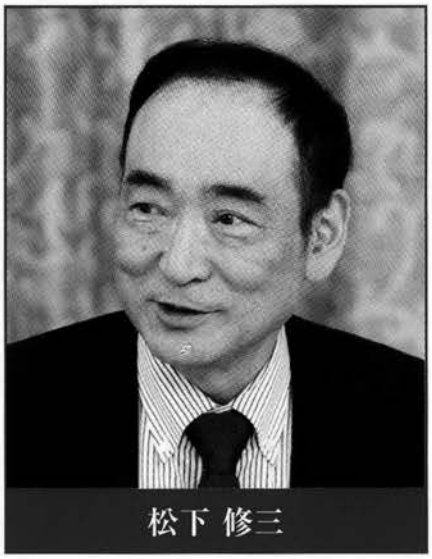
1996年に薬害エイズ訴訟の和解があり，その被害救済の一環として国立国際医療研究センター(National Center for Global Health and Medicine：NCGM)にエイズ治療・研究開発センター(AIDS Clinical Center：ACC)を開設することになりました。私は1996年10月にNCGMへ移り，半年の準備期間を経て1997年4月にACCを立ち上げました。ほぼ同時期に多剤併用療法(highly active anti-retroviral therapy：HAART)が導入され，その後はHIV感染症とAIDSの治療に携わる人も治療法も増え，現在に至っています。

今後の課題はまず感染予防であり，日本においても実装研究(implementation research)が求められます。そのためにはスティグマの解消が大きな課題となります。さらに，HIV治療がまだ行き届かない途上国への支援，貢献をどのように行っていくかが重要になると考えています。

都立駒込病院での奮闘から現在へ

満屋　国内でAIDS診療をいち早く開始したのは東大医科研とがん・感染症センター都立駒込病院でした。味澤先生，AIDS診療に携わられた経緯についてお聞かせください。

味澤　都立駒込病院では1985年から感染症科でAIDS診療を開始しました。当時，国内でAIDSを診ていたのは東大医科研と都立駒込病院だけで，患者さんが全国から来院されていた時代です。慶應義塾大学病院にいた私は，教授から駒込病院の感染症科へ行くようにと言われて1988年に赴任しました。当時，感染症科には約50例のHIV/AIDS患者さんがおられ，「来たからにはやるしかない」という姿勢で診療を始めたのを覚えています。


松下 修三

1985～1996年の駒込病院の死因変化をみると，死亡例100例のうち半数がAIDSによる死亡でした(図1)。当時は治療法がまだ確立しておらず，治療薬も国内にはない状況で，日和見感染症を中心としたAIDSとの戦いの時代だったといえるでしょう。日本でジドブジンが承認されたのは1987年ですが，当時はAIDSを発症してから受診される方がほとんどで，ニューモシスチス肺炎(Pneumocystis pneumonia：PCP)の予防もまだ行われていませんでした。

HAART導入後の1997～2002年には51例が亡くなり，依然AIDSによる死亡が大半を占めていました。HAARTは開始されたもののドラッグ・ラグがあり，国内では日和見感染症の治療薬が手に入りにくく，抗

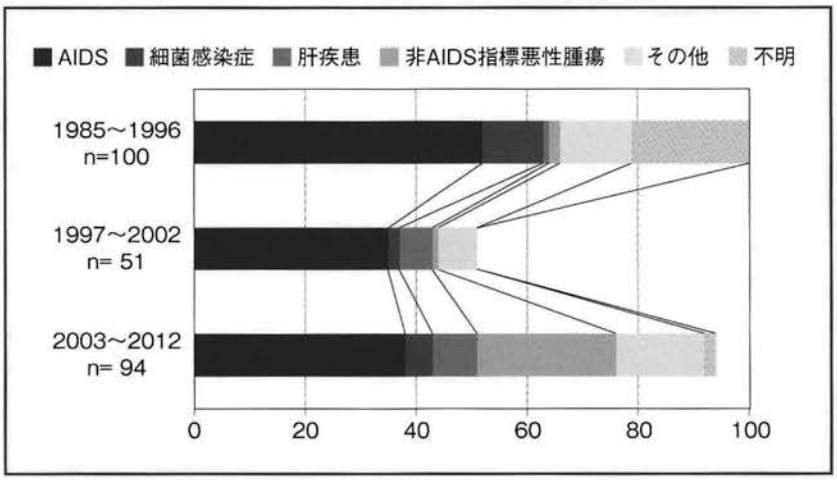


図1．死因の変化(駒込病院1985～2012年)
(味澤 篤，他．第24回日本エイズ学会学術集会・総会022-121に追加修正を加えた)

岡　慎一

HIV薬も内服しにくいといった問題がありました。

HAARTが進歩した2003～2012年の死亡例は94例と増加していますが，これはHIV感染者数の母数が増えたためで，死亡率は減少しています。死因はAIDSの割合が減り，非AIDS指標悪性腫瘍・心血管障害が増加，また減少したとはいえAIDS指標疾患も多く，長期療養に関する諸機関の無理解・偏見が浮き彫りになった時代でもあります。

ここ10年，私は「HIV関連悪性リンパ腫 治療の手引き」の改訂に携わってきました。1994年にHIV感染症と診断された男性患者さんが最初に経験したHIV関連悪性リンパ腫例で，ジドブジン内服とペンタミジン吸入で治療していたところ，1996年初めに心窩部痛がありびまん性大細胞型B細胞リンパ腫と診断されました。シクロホスファミド・ドキソルビシン・エトポシドによる持続点滴静注法(infusional CDE療法)を施行すると，臨床的には部分奏効(PR)でしたが病変はほぼ消失しました。こうした奏効例を経験し，2007年に熊本大学エイズ学研究センターの岡田誠治先生を中心にHIV関連悪性リンパ腫の研究班が立ち上げられました。HIV関連悪性リンパ腫は増加しているものの，個々の施設では症例数が少なく治療法も確立されていないことから，包括的医療の推進が目指されました。手引きの改訂を通じて，少しでもHIV関連悪性リンパ腫の診療に役立っていれば幸いです。

CNS透過性治療薬の開発と薬剤耐性発現との格闘

満屋　続いて，中枢神経系(central nervous system：CNS)透過性治療薬の開発の経緯と薬剤耐性との戦いについて白阪先生にお伺いします。

白阪　私は1981年に大阪大学医学部を卒業後，同附属病院の内科研修で抄読会のために英文医学誌を読み，細胞性免疫不全症の存在を知りました。1985年に医学博士の指導を頂いた第三内科の岸本進教授が満屋裕明先生を特別講義に招かれ，世界のAIDS研究の最先端を拝聴した私は，HIVを恐れず強い使命感をもち，サイエンスに専念されている満屋先生の姿に感動し，先生の研究室で学びたいと考えました。そこで岸本進先生にご推薦をいただき，1989年7月から1994年12月まで，米国NCIの満屋先生のレトロウイルス研究室でサイエンスを教えていただきました。これがHIV/AIDSとの私の戦いの嚆矢となります。

CNS透過性治療薬の開発については，ジデオキシヌクレオシド薬[2', 3'-dideoxynucleoside (ddN)]は脂質性が高くCNSへの移行性がよいためHIV脳症への効果が期待されましたが，残念ながら6位にハロゲン原子を導入してもアデノシンデアミナーゼ(adenosine deaminase：ADA)で切れてしまうため，生体に入るとddI，ddGに変わってしまうことがわかりました。そこでプリンヌクレオシドの6位にハロゲン原子を導入すると，CNS移行性が高いことが示唆されました[11]。さらに，われわれはF-ddN，いわゆる2-fluoro compoundを合成しその有効性を確認しています[12]。NCIには，満屋先生が出された化合物のアイデアをすぐに合成して持ってくる化学者達がいました。最近，この2-fluoro compoundが臨床導入を迎えつつあり，嬉しく思っています。

薬剤耐性発現については，NCIで当時実施されていたHIV感染者でのジドブジンとddI/ddCを併用する臨床試験において，長期治療で臨床経過の増悪例に注目しました。対象患者の末梢血単核球細胞から治療前後のHIVを分離し，ジドブジン・ddC・ddIに対する感受性を*in vitro*で検討したところ，臨床的効果の減弱が観察された症例において感受性の低下がみられました。さらに，それらの臨床分離HIV株の逆転写酵素支配領域の塩基配列を決定すると，多くは既報告の薬剤耐性関連変異でしたが，ある1例ではジドブジンとddCの併用療法を受けた症例の治療後分離株は治療前分離株に比べてジドブジンとddCだけでなく，投与されていないddIに対する感受性も低下していました[13]。本論文は腫瘍ウイルスと遺伝子との相互作用に関する研究でノーベル生理学・医学賞を受賞したDr. Howard Teminに査読いただき，アクセプトされたときは本当に嬉しかったです。

このジドブジンとddCの治療後分

離株の逆転写酵素支配領域の塩基配列決定から5つの変異A62V, V75I, F77L, F116Y, Q151Mが確認されました。現在，この一連の変異は151 Complexと呼ばれています。さらに細胞工学的手法で作成した感染性HIV-1クローンを用いた実験から，151 Complexが蓄積されると多ジデオキシ核酸系逆転写酵素阻害薬への感受性が低下することを示すことができました[14]。

HIVの基礎生物学から臨床医学へ

満屋　次に，東大医科研でHIVの基礎生物学を研究されていた潟永先生にお話を伺いしたいと思います。

潟永　私は1992年に大学を卒業し，内科の初期研修で血友病患者さんを受け持ちました。当時はHIV感染症に対する診療拒否が起こっていた時期で，血友病患者さんに対しても医局内で受け持ちを避けたがる傾向がありました。私が受け持った患者さんはHIV非感染でしたが，「皆がHIVを診るのが嫌なら自分がやろう」と思い，医科研に移って木村哲先生や岡先生，立川先生にご指導いただきながらAIDS診療を始めたのがきっかけです。

医科研でもACCでも，ジドブジン単剤療法およびプロテアーゼ阻害薬2剤の併用療法を受けたAIDS患者さんの剖検でHIVの耐性変異が確認されました。耐性HIVの克服のためにNIHの満屋先生のもとで研究したいと考え，満屋先生の研究室で耐性誘導したウイルス株のシークエンスをしらみつぶしに調べていったのです。すると，HIVはプロテアーゼ阻害薬に対する耐性を獲得するために，プロテアーゼと，Gagのポリプロテインp7-p1-p6の切断部位だけでなく，切断部位以外のGag領域に多彩な変異を起こしていること，特にL75R, H219Q, R409K, E468K 置換が重要であることが明らかになりました[15]。さらに，満屋先生が結晶構造解析手法を用いた薬剤と標的分子の構造学的解析研究を始められ，H219Q置換がGag p24のサイクロフィリンA結合部位に位置し，三次構造が変化することで結合性が変化してウイルスの複製効率が変化することが示唆されました[16]。

帰国後，チトクローム P450 2B6 (CYP2B6)で代謝されるエファビレンツでは血中濃度が上昇する例があることに気づきました。なかでもCYP2B6には516G>Tの一塩基多型が認められており，516TT保因者では516GT・516GGの保因者と比較してエファビレンツの血中濃度が上昇し，中枢神経系の副作用が出現しやすいため，516TT保因者では用量減少が有用であることを明らかにしました[17]。ほかに問題となる副作用として，核酸系逆転写酵素阻害薬(nucleoside reverse transcriptase inhibitor：NRTI)による乳酸アシドーシスが挙げられます。この原因はミトコンドリア障害であり，宿主のミトコンドリアDNA合成を担当するDNAポリメラーゼ(Pol) γはNRTIを基質として取り込むため，NRTI投与によりミトコンドリア障害を起こすと考えられています。ただしNRTI治療例でもミトコンドリア障害を起こす人，起こさない人がいます。スタブジン(d4T)を投与し乳酸アシドーシスを起こした1例において，新規ホモ接合型Pol γ (R964C)変異はexson 18のmotif Bの近傍に位置し，優性の遺伝疾患群の変異位置にも近接していること，d4Tが患者由来リンパ芽球様細胞株(LCL)におけるミトコンドリアDNAレベルを有意に減少させることが示されました[18]。その後登場したテノホビル(TDF)に切り替えると乳酸値の低下が認められました。薬剤の進歩により副作用も減少していくことを目のあたりにした気持ちでした。

味澤　篤

感染者・発症者の治療を原点とした全人的治療の展開

満屋　立川先生は，HIV感染症とAIDSの診療を最前線で続けてこられました。その経緯をお伺いします。

立川　私はもともと感染症を志していたので，日本で感染症をやるなら都立駒込病院か医科研だと考え，1993年に医科研に入りました。アフリカなど途上国で医療がしたいという希望もあり，AIDS患者さんの診療は必須だと思っていたように思います。当時，毛利洋先生が受け持っておられた患者さんが意識障害で入院され，HIV脳症を疑ってジドブジ

ンを投与したところ，2〜3日で意識障害が改善し「抗ウイルス薬はすごい」と感動したことを覚えています。その後，プロテアーゼ阻害薬が登場し，地方から来院されているHIV感染血友病患者さんに投与しました。すると数日後に「先生，今まで僕が感じていた倦怠感は感染症の症状だったのですね」とおっしゃったのです。その方は若い血友病患者さんでしたが，肝硬変を起こし，肝移植ができないかと情報を集めているところで亡くなられ，2例目の血友病患者さんも脳出血で亡くなられ，3例目の血友病患者さんも準備中に肝硬変から肝がんが見つかり，腹腔内破裂で亡くなられました。木村先生にご紹介いただいた幕内雅敏先生（当時 東京大学医学部肝胆膵外科，人工臓器・移植外科教授）に移植をお引き受けいただけることになり，「道が開けた」と感じていた矢先のことでした。

4例目の血友病患者さんも地方からACCに来院された30歳代の方で肝硬変があり，地方に戻られる前に肝移植という選択肢をお伝えしました。それから1年後，地方の病院から「肝移植を希望されています」と電話がかかってきたのです。それで幕内先生と菅原寧先生（現 熊本大学大学院生命科学研究部（臨床系）小児外科学・移植外科学准教授）に移植手術をお引き受けいただき，私も手術に立ち会わせていただきました。夕方から開始された手術は開腹創の閉鎖に時間がかかったようで，夜中の2時頃に菅原先生が「これは朝まで掛かります」とおっしゃった通り，朝6時に終わりました。後から聞くと止血に手間取り，移植した肝臓から凝固因子が出てきてようやく止血できたのではないかというお話でした。いろんな経験をしてきましたが，今は直接作用型抗ウイルス剤（DAAs）の登場で肝移植も必要なく，内服で治すことができる。医療技術の進歩は臨床をドラスティックに変えるものなのだと，AIDS診療に携わってきて実感するところです。

今は，新しく受診された患者さんに対して3つの点をお伝えしています。まずは仕事を辞めないこと。「これからあなたは長生きするのですから」と伝えます。2点目は，今でも偏見はあるので，職場に病名を伝えるのは慎重に，状況をみて判断してくださいとお伝えします。3点目は禁煙です。がんや脳血管障害のリスクを減らすため，受診日から禁煙を指導します。これにより，当院のHIV感染者の喫煙率は24%と，一般人口とほぼ同程度にまで抑えられています。

血液学と感染症の接点とHIV/AIDS治療の展開

満屋　最後に，血液学のお立場から高折先生よりHIV/AIDS治療の展開についてお話を伺いたいと思います。

高折　私は，1990年に大学院に進学し，内山卓先生の研究室の門をたたきました。最初に満屋先生がおっしゃったATLは，内山先生，高月清先生が発見された疾患であり，その後HTLV-1が同定されました。

私の研究テーマはHTLV-1側というよりATLの病態研究でした。1995年に，内山先生のNIH時代の同僚であったUCSF Gladstone研究所のWarner Greene教授の研究室に留学したことが，HIV-1研究を始めたきっかけで，他の先生方のように強い意志をもってHIV-1研究を始めたわけではありませんでした。しかしながら，当時のサンフランシスコに留学したことが私のHIV-1研究への熱意を掻き立てたことは紛れもない事実です。当時，研究所の隣の San Francisco General HospitalでAIDS患者がどんどん亡くなっているを目の当たりにし，そのような状況のもとGolden Gate Parkで行われたAIDS walkに研究所のメンバー（なかにはゲイのカップルも複数いました）とともに参加し，AIDS撲滅を訴えました。しかしながら，留学中の1996年にバンクーバーで開催されたIASでHAARTの効果が華々しく発表されたのです。その光景は今でも目に焼き付いています。これでAIDSは治るといった（実際には違いましたが）参加者の熱狂は今でも忘れることができません。そのART開発に携われた満屋先生とこうしてお会いできていることが何よりの光栄です（笑）。

帰国後，2000年に助教になり，自分のラボを始めた際に，血液内科でいったいどんなHIV-1研究ができるかを考えました。結論は，アクセサリー蛋白Vifの研究です。理由は，血液内科でも扱いやすく，当時は研究者も少なく，なによりHIV-1の複製に重要だが機能が全く不明であったからです。幸い，Vifが中和する宿主抗HIV-1因子APOBEC3が同定され，その機能やVifとの相互作用に関して複数の報告をすることができました（図2）。現在は，Cureを目指した潜伏感染細胞を標的とした研究も行っています。

満屋　ありがとうございました。今やHIV感染症とAIDSの患者さんは

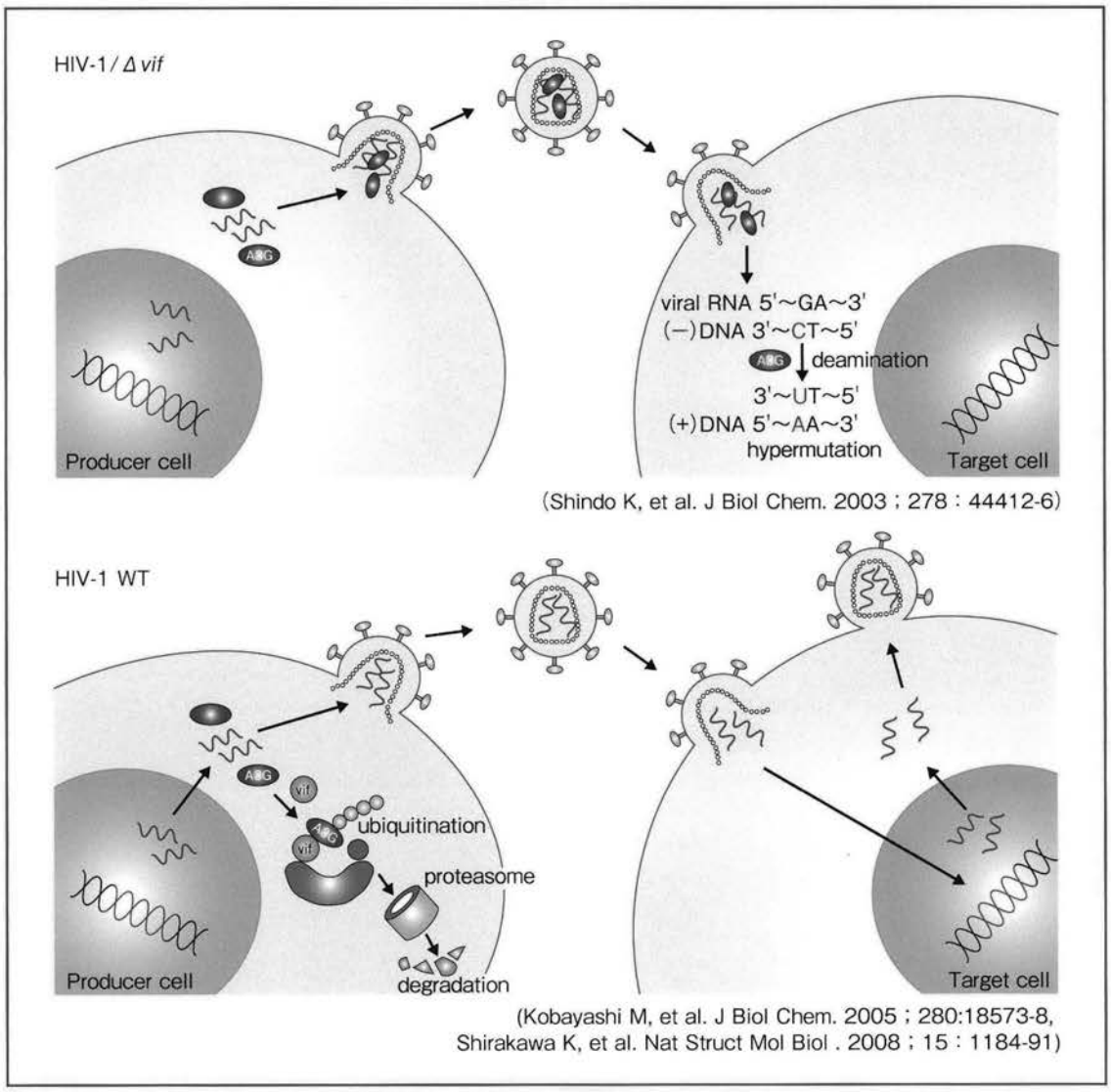


図2．APOBEC3GによるHIV-1複製抑制とVifの機能

（高折晃史先生ご提供）

治療により社会復帰し，天寿をほぼ全うできる時代となりましたが，各先生方がそれぞれのお立場からHIV/AIDS治療の黎明期から奮闘されてきた成果として，今の日本のHIV感染症とAIDSの治療の成熟があると，胸がいっぱいになるほど感激しています。

続いて2部では，これからのHIV診療の課題と展望について全員でディスカッションして参ります。

文　献

1）Matsushita S, Robert-Guroff M, Rusche J, et al. Characterization of a human immunodeficiency virus neutralizing monoclonal antibody and mapping of the neutralizing epitope. J Virol. 1988 ; 62 : 2107-14.

2）Emini EA, Schleif WA, Nunberg JH,et al. Prevention of HIV-1 infection in chimpanzees by gp120 V3 domain-specific monoclonal antibody. Nature. 1992 ; 355 : 728-30.

3）Trkola A, Kuster H, Rusert P,et al. Delay of HIV-1 rebound after

cessation of antiretroviral therapy through passive transfer of human neutralizing antibodies. Nat Med. 2005 ; 11 : 615-22.

4) Matsushita S, Yoshimura K, Ramirez KP,et al. Passive transfer of neutralizing mAb KD-247 reduces plasma viral load in patients chronically infected with HIV-1. AIDS. 2015 ; 29 : 453-62.

5) Scheid JF, Horwitz JA, Bar-On Y, et al. HIV-1 antibody 3BNC117 suppresses viral rebound in humans during treatment interruption. Nature. 2016 ; 535 : 556-60.

6) Borducchi EN, Liu J, Nkolola JP, et al. Antibody and TLR7 agonist delay viral rebound in SHIV-infected monkeys. Nature. 2018 ; 563 : 360-4.

7) Bar KJ, Sneller MC, Harrison LJ, et al. Effect of HIV Antibody VRC01 on Viral Rebound after Treatment Interruption. N Engl J Med. 2016 ; 375 : 2037-50.

8) Caskey M, Schoofs T, Gruell H, et al. Antibody 10-1074 suppresses viremia in HIV-1-infected individuals. Nat Med. 2017 ; 23 : 185-91.

9) Nishimura Y, Gautam R, Chun TW, et al. Early antibody therapy can induce long-lasting immunity to SHIV. Nature. 2017 ; 543 : 559-63.

10) Mendoza P, Gruell H, Nogueira L, et al. Combination therapy with anti-HIV-1 antibodies maintains viral suppression. Nature. 2018 ; 561 : 479-84.

11) Shirasaka T, Murakami K, Ford H Jr, et al. Lipophilic halogenated congeners of 2',3'-dideoxypurine nucleosides active against human immunodeficiency virus in vitro. Proc Natl Acad Sci U S A. 1990 ; 87 : 9426-30.

12) Ford H Jr, Siddiqui MA, Driscoll JS, et al. Lipophilic, acid-stable, adenosine deaminase-activated anti-HIV prodrugs for central nervous system delivery. 2. 6-Halo and 6-alkoxy prodrugs of 2'-beta-fluoro-2',3'-dideoxyinosine. J Med Chem. 1995 ; 38 : 1189-95.

13) Shirasaka T, Yarchoan R, O'Brien MC, et al. Changes in drug sensitivity of human immunodeficiency virus type 1 during therapy with azidothymidine, dideoxycytidine, and dideoxyinosine : an in vitro comparative study. Proc Natl Acad Sci U S A. 1993 ; 90 : 562-6.

14) Shirasaka T, Kavlick MF, Ueno T, et al. Emergence of human immunodeficiency virus type 1 variants with resistance to multiple dideoxynucleosides in patients receiving therapy with dideoxynucleosides. Proc Natl Acad Sci U S A. 1995 ; 92 : 2398-402.

15) Gatanaga H, Suzuki Y, Tsang H, et al. Amino acid substitutions in Gag protein at non-cleavage sites are indispensable for the development of a high multitude of HIV-1 resistance against protease inhibitors. J Biol Chem. 2002 ; 277 : 5952-61.

16) Gatanaga H, Das D, Suzuki Y, et al. Altered HIV-1 Gag protein interactions with cyclophilin A (CypA) on the acquisition of H219Q and H219P substitutions in the CypA binding loop. J Biol Chem. 2006 ; 281 : 1241-50.

17) Gatanaga H, Hayashida T, Tsuchiya K, et al. Successful efavirenz dose reduction in HIV type 1-infected individuals with cytochrome P450 2B6 *6 and *26. Clin Infect Dis. 2007 ; 45 : 1230-7.

18) Yamanaka H, Gatanaga H, Kosalaraksa P, et al. Novel mutation of human DNA polymerase gamma associated with mitochondrial toxicity induced by anti-HIV treatment. J Infect Dis. 2007 ; 195 : 1419-25.

第２部
これからのHIV診療の課題と展望

長時間作用型の抗HIV薬：１日１回から週１回，月１回投与へ

満屋　HIVの基礎研究と臨床研究の進展はとどまるところを知らず，今もなお急速な進歩を遂げつつあります。特に治療学の領域では多剤併用療法を指して1990年代半ばよりHAARTという呼称が使われるようになり，2007年以降はARTが正式に使われるようになりました。服用回数も1日1回が当たり前になり，3日に1回から週1回，月1回投与の抗HIV薬が登場しつつあり，さらに長時間作用薬剤も控えています。特にインテグラーゼ阻害薬(integrase strand transfer inhibitor；INSTI)を中心としたレジメンが飛躍的に進展している状況について，先生方のお考えを伺いたいと思います。

白阪　長時間作用型の登場による課題として，これまでは処方のために定期的な受診が維持できていた患者さんが，投与間隔があくことで受診するタイミングを逃したり，服薬に対する心構えが変わったりする可能性があります。今後，多忙でなかなか来院できない患者さんの受診スケジュール管理において新たなアプローチが必要かもしれません。

松下　確かに，アドヒアランス不良の患者さんにとって長時間作用型の薬剤は大きなメリットとなりますが，同時に治療から脱落してしまうリスクもあります。日本の患者さんは基本的に服薬アドヒアランスが良好ですので，適切な患者選択を行い，受診をサポートしていくことが重要かと思います。

立川　そうですね。どんな薬剤の組み合わせでも，服薬アドヒアランスが不良であれば薬剤耐性HIV-1が出現します。一方で，一定の内服率が確保できない途上国では，直接監視下療法(directly observed therapy；DOT)により抗HIV薬の定期接種を行い，地域全体のウイルス量を減少させる場合に長時間作用型の製剤はよいオプションになると期待しています。

髙折　長時間作用型の薬剤は，アドヒアランス不良の患者さんにとっては福音でしょうね。一方で，注射剤が日本の診療の現状にどのように変化を与えるか，また，2剤レジメンの長期的な薬剤耐性出現等の課題に関しては注視していく必要があると思います。

世界と日本におけるPrEP

満屋　世界的に注目されるHIV治療のトピックスの１つに，曝露前予防内服(PrEP)があります。世界と日本におけるPrEPの普及について，岡先生にご意見を伺います。

岡　米国では2012年にPrEPが承認され，予防による経済効果が認められています。世界的にはすでに44ヵ国以上で認可されており，途上国でも承認が進んでいます(図3)。一方，日本では予防医療に対する保険適用が進まず，世界に大きく遅れをとっている状況です。故David Cooper教授にも「なぜ日本はPrEPを推進しないのか」と問われ，国立国際医療研究センターの水島大輔先生と高野操先生に国外で短期間ながらPrEPを学んでもらいました。PrEPは高

立川 夏夫

額ですが，日本のようにHIV感染者の大半をMSMが占める場合はきわめて有効です。そこで，まずMSMのHIV感染頻度を把握するため，2017年に当センターにてセクシャルヘルス(SH)外来を開設しました。SH外来はMSM男性を対象に性感染症の検査と治療を行う研究ベースの専門外来で，水島先生が研究代表となってPrEPに関する研究を実施しています。SH外来でのHIV陽性頻度は約4.0/100 person-yearときわめて高いことが明らかになり，製薬企業より100例×3年間のエムトリシタビン・テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩配合錠の無償提供を受けました。PrEP投与例は間もなく120例となりますが，SH外来を受診する方々のPrEP希望は非常に多いです。当初はHIV非感染で3ヵ月に1回の定期受診が続くかと危惧していましたが，外来受診例は現在700例を超えようとしています。MSMの人たちは予防意識が高く，自身のセクシャルヘルスに向き合う姿勢があると実感しています。日本でもPrEPが拡大すれば希望するハイリスクの人たちは増えるはずですので，われわれはPrEPのハードルを下げるための取り組みを引き続き実施していきたいと思います。

2剤レジメンのPros and Cons

満屋　続いて，現在急速に拡大しつつある2剤レジメンについて，岡先生，立川先生にご意見をお伺いしたいと思います。

岡　2剤レジメンで今後普及が予想されるのは，INSTIのドルテグラビル(DTG)＋核酸系逆転写酵素阻害薬(NRTI)のラミブジン(3TC)の経口薬，およびINSTIのcabotegravir(CAB)＋非核酸系逆転写酵素阻害薬(NNRTI)のリルピビリン(RPV)の注射剤です。DTG＋3TCの2剤レジメンは第Ⅲ相試験GEMINI-1および2において3剤レジメンに対する非劣勢が示されました[1]。ただしGEMINI試験ではART未投与でおもな耐性関連変異の存在による耐性がなく，B型肝炎ウイルス(hepatitis B virus；HBV)未感染の被験者が選択されています。このため，実臨床でDTG＋3TCの2剤レジメンを導入できる患者層に制限があります。また，3TC耐性変異(M184V)は服薬率の低下によりすぐに出現しますので，知らないうちにDTG単剤療法になってしまい，DTG耐性出現のリスクも予想されます。3TCには長期毒性が少ない，費用対効果がよいというメリットがありますが，ART開始前の耐性検査ができる環境であれば，リスクを冒さず3剤レジメンで治療を開始するという選択肢も残ると思います。

一方，長期作用型注射剤CAB＋RPVの2剤レジメンについては第Ⅲ相試験FLAIRにおいて検討されており，48週時の結果により3剤レジメンに対する非劣勢がConference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI 2019)で報告されました[2]。CAB＋RPVの2剤レジメンは経口薬による導入期後，維持期に活用できるレジメンかつNRTI-sparingであるため，長期的治療を

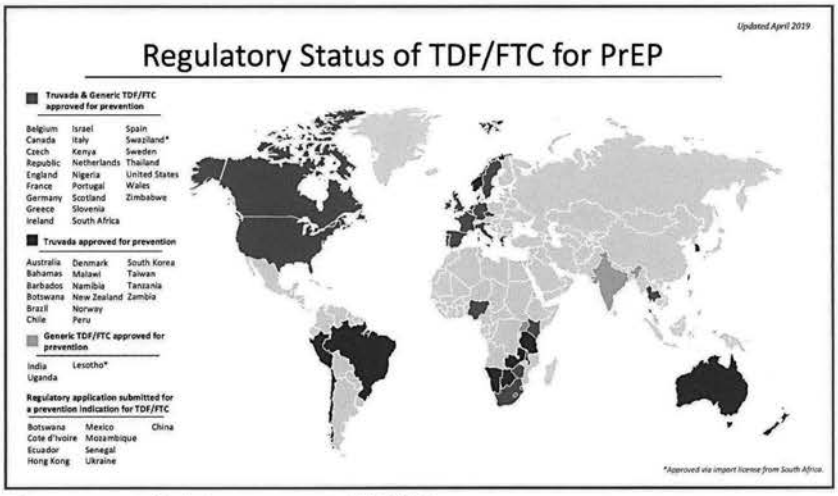


図3．PrEPに対するTDF/FTCの承認状況
(AVACホームページより引用．Image used with permission-https://www.avac.org/infographic/regulatory-status-tdfftc-prep.)

考えるうえでよいオプションになり得ると感じています。

立川　実臨床で2剤レジメンが導入されるのは，3剤レジメンのNRTIによる副作用が問題となり，2剤レジメンに移行するケース，そして3剤レジメンで血中HIV RNA量のコントロールに問題がないものの，QOL向上を目指して2剤レジメンを導入されるケースです。同じ2剤レジメンであっても，患者背景が異なる可能性を念頭に置いて診療に当たる必要があります。

安全な患者選択については，2剤レジメンを検討した臨床試験では少なくとも6ヵ月間は安定した抗レトロウイルス学的失敗の経験がなく，HBV未感染で，切り替え前6ヵ月間以上においてウイルス学的抑制（HIV-1 RNA量が50copies/mL未満）が得られている抗HIV薬既治療患者において有用性が示されました。薬剤耐性への懸念から導入は慎重に判断すべきですが，複数の試験結果から導入条件を標準化することにより，2剤レジメンがよい適応となる症例の特定が可能と考えられます。

満屋　ありがとうございました。DTGはBICやCAMとも交差耐性を示しますので，2剤レジメンについても慎重に導入する必要がありますね。

感染者・発症者の層別対応

満屋　次に，HIV感染者およびAIDS患者をどのように層別化し対応していくべきか，白阪先生にお考えを伺います。

白阪　HIV感染者およびAIDS患者の層別対応とは，薬剤選択をどう考えるかです。層別化の条件として，生活が規則正しいか，服薬を規則正しくできるか，服薬への心理的抵抗の大小，毎日服薬が可能か・月1回なら可能か，服薬か注射かを見極めていく必要があります（表1）。さらに認知機能など中枢神経系の機能が保たれているか，服薬等をサポートしてくれる方が身近にいるか，具体的にその頻度，程度はどのくらいか，女性の場合は妊娠の可能性があるかどうか，HBV・HCV共感染の有無や開始時のウイルス量・CD4数がどの程度か，薬剤耐性の有無についても考えなくてはなりません。服薬アドヒアランスが良好な日本ではこれまでART前の耐性検査が積極的に実施されてこなかった背景がありますが，DTG耐性の可能性を考えると，ART導入前の耐性検査が重要になってくるでしょう。また服薬継続が可能な経済的・社会的安定性があるか，ドラッグ等の薬物使用状況はどうか，生活習慣病や冠動脈疾患，肝疾患などの合併症があるかも層別化の重要な条件となります。

さらに高齢化への対応として，認知機能の問題に伴う剤形選択や併用注意・禁忌薬のチェック，飲み疲れへの対応，ARTをいつまで継続するかといった課題まで含めて考えていく必要があります。

白阪 琢磨

表1．AIDS患者の層別化の条件

感染者・発症者の高齢化への対応 ⇒ 薬剤選択？
生活は規則正しい？
服薬は規則正しくできる？
服薬への心理的抵抗の大小？（生きがい？）
毎日服薬可能か？/月1回なら可能か？
服薬か注射か？
認知機能など中枢神経系の機能は？
服薬等をサポートしてくれる方が身近にいるか？
その頻度，程度は？
妊娠の可能性は？
HBV，HCVなどの共感染は？
開始時のVL，CD4数はどの程度か？
薬剤耐性はあるか？
経済社会的安定性は？
使用薬物は？（併用注意，禁忌薬のチェック）
合併症は？（生活習慣病，冠疾患，肝疾患など）
飲み疲れへの対応も

（白阪琢磨先生ご提供）

潟永 博之

満屋　ありがとうございました。松下先生，日本での層別対応を考えるにあたって，まだ保健医療サービスが行き届かない層についても考える必要があるかと思います。

松下　検査に行かない無関心層，つまりHard-to-Reach Populationは減少しているものの，依然としてHIV感染者およびAIDS患者を合わせた新規報告件数は年間1,300例を超えています[3]。これまでにさまざまなコミュニティーが啓発活動および検査イベントを行ってきましたが，残されたHard-to-Reach Populationを把握し，アプローチするための新たな取り組みが今後必要となるでしょう。

HIVのコントロールができている地域とできていない地域が明確に分かれる米国では，2019年にトランプ大統領が10年以内にHIV禍撲滅を目指すことを宣言し，そのための予算が組まれました。米国の都市部における新規感染率がPrEPの成果で半減し，それでも行き届かない地域への介入に国が本格的に乗り出した形です。PrEPのような予防戦略が可能となった今，日本でも行き届かなかった層へ積極的に介入していく強い意志が行政側にも求められるのではないかと感じています。

おわりに："Cure"への道

満屋　最後に，HIV感染症とAIDSの"Cure"への道について，各先生方のお考えと期待をお伺いしたいと思います。2019年3月に報告されたLondon Patientは，ホジキンリンパ腫に対し化学療法施行後，HIV耐性の突然変異型CCR5を有する提供者から幹細胞移植を受けたことで18ヵ月間にわたり体内のウイルス量が減少し続け，HIV-1が検知できない水準となりました[4]。化学療法，幹細胞移植ともにHIV感染の標準治療とはなりませんが，"Cure"への道が少しずつ示されつつあるのではないかと思います。潟永先生，どのようにお考えですか。

潟永　ウイルス量の減少から根本的な除去に導く方法として，リザーバー細胞に薬剤を加えてウイルスを活性化し，活性化したウイルスを目印に免疫システムがリザーバー細胞を殺す"kick and kill法"が考案されましたが，実臨床への応用はなかなか難しい技術です。また，これまでに"Cure"とされる唯一のBerlin patient，今回のLondon patientでも脳ミクログリア細胞のウイルス量までは測定されていません。われわれの検討では，AIDS死亡後の剖検でマイクログリアなど脳内の感染細胞がきわめて長期にわたって残存することが明らかになっています（図4）[5]。つまり，血中のウイルスは検知できない水準でも，中枢神経系や脳にプロウイルスが残っていれば，HIV関連神経認知障害（HAND）などを発症する可能性は否定でき

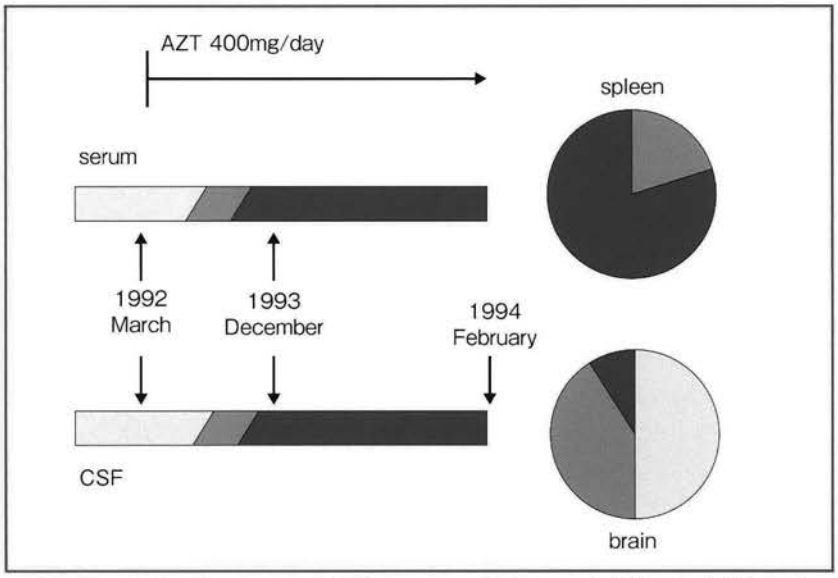


図4．AIDS患者の脳におけるプロウイルスの多様なAZT感受性は脳内感染細胞の長期残存を示唆している
□：AZT感受性HIV，■：AZT中等度耐性HIV，■：AZT高度耐性HIV．
（文献5より引用）

ません。どの基準をもってHIVの“Cure”と考えるかが難しいですね。

松下　Berlin patientが“Cure”と判断されたことを受け，国際エイズ学会(IAS)ではHIVのCureに向けたワーキンググループを設立し，2012年にオピニオンを発表しました[6]。しかしBoston patientsやMississippi babyはリバウンドし，早期介入により長期寛解しているANRS VISCONTI StudyのFrench teenagersとBerlin patientだけがDurable control of HIV infection in the absence of ART，すなわちHIV remissionを達成している状況です[7]。ただ，French teenagersはFunctional Cureというべき状態であり，“Cure”といえるのは幹細胞移植を受けたBerlin patient，London patientの2例のみです。

London patientとBerlin patientを比較すると**表2**のようになります。移植前の遺伝学的背景としてBerlin patientがCCR5Δ32/wtのヘテロ接合変異であったのに対し，London patientはCCR5wt/wtのホモ接合変異であり，副作用が強い全身放射線照射を施行せずに幹細胞移植が可能でした。さらにLondon patientは抗胸腺細胞グロブリン(ATG)ではなく，抗CD52抗体製剤でT細胞をdepleteできており，2例の比較から学ぶところが多々あります。ウイルスの細胞指向性は2例ともCCR5指向性HIV（R5ウイルス）であり，CXCR4指向性HIV（X4ウイルス）の混在は否定できないものの，R5ウイルスであればCCR5をダウンレギュレーションすることでウイルス抑制・排除に繋がることが示唆されました。このことは臨床にも大きなインパクトを与えるのではないかと考えています。

味澤　“Cure”は最終的に目指すべきゴールですが，たとえば結核はイソニアジド・ストレプトマイシン・パスを併用しても約2割が再発していました。強力なリファンピシン，ピラジナミドを含む短期化学療法の登場によってようやく結核の“Cure”が達成できたといえます。HIV感染症ではARTを中止すれば100%再発しますので，結核よりも“Cure”への道は遠いだろうと感じています。幹細胞移植は画期的な治療法ですが，全身放射線照射を含めてリスクがきわめて高い治療法であるという点が懸念されます。

高折 晃史

高折　しかし，Berlin patientに続きLondon patientが報告された意義は，大きいと思います。血液内科の立場から言わせていただければ，これら患者の治療は決して標準的な治療法には現時点でなり得ないとはいえ，これら症例から学ぶべきことは多く，今後の“Cure research”が進展することを期待したいと思います。

立川　患者さんは治療を必要としない“Cure”を希望されますので，ARTを開始する際には飲み疲れの

表2．造血幹細胞移植にてHIV感染が治癒した2症例の比較

症例	London　Patient	Berlin patient
移植前の遺伝的背景	CCR5WT/WT	CCR5WT/Δ32
感染ウイルスのトロピズム	R5ウイルス	R5ウイルス
HSCTが適応された合併疾患	ホジキンリンパ腫	急性骨髄性白血病(AML)
HSCTの回数	1回	2回
HSCT前処置(全身放射線照射)	施行せず	施行
HSCT前処置(化学療法)	減量強度前処置	骨髄破壊的前処置
HSCT前処置(T-cell depletion)	抗CD52(アレムツズマブ)	抗胸腺細胞グロブリン(ATG)
GVHD	軽度	軽度
T cell donor chimerism	100%	100%

(Gupta, et al. CROI 2019より作成)

可能性も考え，「何年か後にはテクノロジーの進歩で“Cure”への道が開けるかもしれない，そのときにリザーバー細胞が少ないほうがひょっとすると有利になる可能性もあります」とお伝えするようにしています。

松下　リザーバー量を減少させるうえで重要となるのは，急性期における早期治療開始です。急性期の早期治療はリザーバー細胞の減少だけでなく，CD4細胞の回復やHIVの変異率の低下，さらに他者へのウイルス感染率の低下などに影響することが示唆されており，コミュニティセンターを通じて早期検査・早期治療開始の重要性を伝えていく必要があるでしょう。「スティグマがあるからできない」と立ち止まっているとスティグマは解消されませんので，検査のハードルを下げる取り組みが今後求められると思います。

満屋　ご指摘の通り，「スティグマがある」と唱えるだけではスティグマは軽減も解消もされません。スティグマは治療の進歩と理解の進展によってこそ軽減していくことを，今現在感染している患者さんたちにお伝えしていく必要がありますね。

長時間作用型の抗HIV薬やPrEP，２剤レジメンの登場により，HIV感染症とAIDSの“Cure”への道が少しずつ開かれつつあります。こうした治療の進歩は，『HIV感染症とAIDSの治療』を創刊した当時には想像もできませんでした。この10年の科学と臨床の進展において，われわれがその一助になり得たとすると大変幸せに感じる次第です。次の10年，20年の進展に向けて，次世代のヘルスケアプロフェッショナルの方々がHIV感染症とAIDSの臨床と基礎医学の研究に参加されることを強く願いまして，この座談会を終えたいと思います。

ありがとうございました。

文　献

1）Cahn P, Madero JS, Arribas JR, et al. Dolutegravir plus lamivudine versus dolutegravir plus tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection (GEMINI-1 and GEMINI-2)：week 48 results from two multicentre, double-blind, randomised, non-inferiority, phase 3 trials. Lancet. 2019；393：143-55.

2）塩野義製薬プレスリリース(2019年3月18日）[http://www.shionogi.co.jp/company/news/2019/qdv9fu000001g3ho-att/20180318_01.pdf]

3）厚生労働省エイズ動向委員会．平成29（2017）年エイズ発生動向[http://api-net.jfap.or.jp/status/2017/17nenpo/h29gaiyo.pdf]

4）Gupta RK, Abdul-Jawad S, McCoy LE, et al. HIV-1 remission following CCR5Δ32/ Δ32 haematopoietic stem-cell transplantation. Nature. 2019；568：244-8.

5）Gatanaga H, Oka S, Ida S, et al. Active HIV-1 redistribution and replication in the brain with HIV encephalitis. Arch Virol. 1999；144：29-43.

6）International AIDS Society Scientific Working Group on HIV Cure, et al. Towards an HIV cure：a global scientific strategy. Nat Rev Immunol. 2012；12：607-14.

7）Deeks S, Lewin SR, Zacks J, et al. International AIDS Society global scientific strategy：towards an HIV cure 2016. Nat Med. 2016；22：839-50.

ガイドライン改訂のPoints

「DHHSガイドライン改訂のポイント」

独立行政法人国立病院機構大阪医療センター
臨床研究センター長／HIV/AIDS先端医療開発センター長
白阪 琢磨
Takuma Shirasaka

はじめに

前回(2018年5月号)，本コーナーを執筆して以後，DHHSガイドラインは2018年10月と2019年7月の2回の改訂[1) 2)]がなされ，HIV感染症の治療の進歩は著しい。現在では適切に治療を受けているHIV陽性者の余命は非感染者のそれと大差ないまでになり，HIV感染症は文字通り慢性疾患となった。最近では，抗HIV療法の服薬アドヒアランスに問題がなく，血中ウイルス量が感度未満を半年以上の間，継続できていれば，パートナーに性行為でも感染が示されなかったという大規模臨床研究の結果[3)-5)]が報告され，これは「U=U(Undetectable=Untransmittable)」キャンペーンとしてHIV陽性者の人権問題との視点から世界で展開されている[6)]。

1981年に米国から原因不明の免疫不全症(のちに後天性免疫不全症候群：AIDSと命名)が報告され，病原体であるHIVが1983年に発見された。1985年にはHIVに対する抗体検査が承認され，同年，満屋裕明博士らが米国立癌研究所で世界最初の抗HIV薬ジドブジン(AZT)を報告し，HIV感染症の臨床が現実のものとなった。その後，HIV感染症の治療の分野で多くの進歩があったが，1996年，カナダのバンクーバーで開催された第11回国際エイズ会議で，RT-PCR法によるHIV-1のウイルス量の半定量の報告や，新たなクラスであるHIV-1プロテアーゼ阻害剤(protease inhibitor：PI)の報告という新時代を切り開く発表があり，それらの成果を基に，抗HIV療法のガイドラインが世界に提示された。当時，highly active antiretroviral therapy(HAART)と呼ばれた抗HIV薬3剤以上の多剤併用療法は，やがてanti-retroviral therapy(ART)と呼ばれるようになったが，治療の本質は変わっていない。1997年11月には米国保健福祉省(Department of Health and Human Services：DHHS)らによる「成人および青少年HIV-1感染者における抗レトロウイルス薬の使用に関するガイドライン(以下，DHHSガイドライン)」が作成され，インターネット上のDHHSのホームページに提示された。DHHSガイドラインは抗HIV療法の進歩とともに，毎年のように改訂されてきた。本項ではガイドラインの改訂上のポイントに焦点を絞って概説する。一部意訳した部分があることをご了承いただきたい。DHHSガイドラインはHIV感染症治療の最新の教科書ともいえるので，是非，一読されたい。

今回の主な改訂点

主なキードラッグがPIからインテグラーゼ阻害剤(integrase strand transfer inhibitor：INSTI)に変わったことに変更はなく，推奨薬は1日2回が1日1回となり，多くは1日1剤の配合錠となった。近年承認されている新薬は，抗ウイルス効果に優れ，副作用も格段に少なくなり，飲みやすくなった。ARTで血中のウイルス量(viral load：VL)も測定限界値未満を持続できれば，本人の健康維持はもちろん，他への感染も実質的にないといえるまでになり，HIV感染症は治療できる慢性の疾患となった。

DHHSガイドラインでは，これまでと同様に主な改訂点が初めの頁“What's New in the Guidelines?”に示されている(**表1**)。各章では，抗HIV療法の考え方から，開始時期や推奨の組合せなどを，臨床試験結果や発表された論文に基づいて，詳細に検討したうえで記載されており，推奨の程度(A～C)と推奨の根拠(Ⅰ～Ⅲ)が随所に書き込まれている。引用文献も広範に網羅されているので，DHHSガイドラインは抗HIV療法を理解するのに最適な教科書ともいえる。一度，DHHSガイドラインを熟読しておくと，以後は，ハイライトされた改訂点を中心に読めばよい。

表1．DHHSガイドラインの主な改訂点

2018年10月25日の改訂
○薬剤耐性検査
薬剤耐性変異を調べるためにHIV感染細胞のプロウイルスDNAの薬剤耐性遺伝子変異検査の利用についての新たな情報を加えた。
○トロピズム検査
ウイルス量が感度未満のHIV陽性者にCCR5レセプター拮抗薬のマラビロクを処方する前に感染しているHIV-1のトロピズム（CXCR4指向性かCCR5指向性か）を調べるために，HIV感染細胞のプロウイルスDNAの遺伝子解析からトロピズムを調べることを推奨する。
○DTG含有ARTと服用妊婦の神経管欠損児との関連について
妊娠時にDTG投与を受けた妊婦から産まれた児で神経管欠損が生じるリスクが増加したことを示唆する予備的報告がボツワナからなされた。これを基にガイドラインでは関連箇所をアップデートした。初回治療の推奨レジメン，ウイルス学的失敗，女性とHIVなどである。
○初回治療の推奨レジメン（What to Start）
・ビクテグラビル（BIC）/TAF/FTC（ビクタビ®：BVY）
本剤は新たなINSTIであるBICにTAF/FTCを含むもので，1日1錠としてFDAに承認された。多くの陽性者に対する初回療法の推奨薬として位置づけられた。
・EVG/cobi/FTC/TAF（ゲンボイヤ®）あるいはEVG/cobi/FTC/TDF（スタリビルド®）
これらはコビシスタット（cobi）というチトクロームP4503A4を阻害する薬理学的作用増強剤を含んでおり，他の薬剤との相互作用を増大させる可能性を鑑みて代替えとした。またEVGはDTG，BICよりも耐性を獲得しやすいためでもある。
・DTG+3TC
ABC，TAF，TDFを使用できない，あるいは適していない症例で，初回治療に推奨される初めての2剤療法である。
※本邦未承認薬は割愛した。
○ウイルス学的失敗
・新たな報告や第一線のART治療の失敗例に関する記述を更新した。
・編集委員は多剤耐性HIVに対してはDTGが現時点で唯一あるいはほとんどない選択肢の1つであることは認めているが，妊娠あるいはその可能性のある婦人でのDTG使用についての記載を更新した。処方医と妊娠あるいはその可能性のあるHIV陽性婦人はもし，DTG服用中に妊娠した場合の胎児の神経管欠損が発生するリスクと，DTGを処方せずに有効でないARTによってウイルス量が抑えられず母子感染を引き起こすリスクの両方を十分に考えてから，DTGを開始するか，あるいは継続するかの選択を行うことが重要である。
※本邦未承認薬は割愛した。
○ウイルス学的抑制ができている症例でのARTの適正化（Optimaizing AntiretroviralTherapy in the Setting of Viral Suppression）
・タイトルをこの状況での薬剤変更から適正化の表現を変更した。
・変更時には症例で利用可能な全ての薬剤耐性検査結果に目を通し評価することの重要性を改訂委員会として強調している。
・ウイルスが感度未満の症例でのプロウイルスDNAを用いた薬剤耐性検査の役割も議論している。
・改訂委員会はレジメン変更前に妊娠の可能性のある方では，妊娠検査を推奨し，INSTI使用についての推奨内容を提供している。
・変更の試験でのいくつかの抗HIV薬の組合せについての治験結果を更新し，議論している。
○薬物の暴露と臨床効果の関係（exposure-response relationship）および薬物モニタリング
・ガイドラインから削除し，薬物間相互作用における薬物モニタリングは薬物間相互作用のセクションに移動させた。
○その他のアップデート
・BVY関連情報などの該当部分を更新した。
・HCV/HIV共感染
・抗HIV薬の副作用
・主なARTの月平均費用
・薬物相互作用
・腎機能不全，肝機能不全症例での推奨される

2019年7月10日の改訂
今回のガイドライン改訂では3つのセクションに焦点を当てて改訂された。
(1)HIV陽性トランスジェンダーの項を設けた。
(2)物質使用症（Substance Use Disorders）とHIVは，かつて「HIVと違法薬物使用者」と称していた章を全く新たに書き直した。
(3)HIV-2感染症
である。残りの部分の改訂は本年の後期に改訂の予定である。
○HIV陽性トランスジェンダー
トランスジェンダーやノンバイナリーな人々はHIVの過度な負荷を抱えている。最近では，トランスジェンダー女性の14%，トランスジェンダー男性の2%がHIV陽性という（米国）。これらの人々に特異的なHIVケアが必要であり，改訂委員会では新たなセクションを設けた。このセクションでは次の項目に焦点を当てている。
・服薬アドヒアランスへの潜在的バリアを低くし，ウイルス抑制を持続するためにジェンダー肯定的ケアモデル内でのHIVケアサービスの提供の重要性。
・ジェンダー肯定的ホルモン治療の役割とこれらの薬物とある抗HIV薬との潜在的相互作用。
・HIV陽性トランスジェンダーの人々のジェンダー肯定的ホルモン治療の健康への潜在的インパクト。
○物質使用症（SUD）とHIV
委員会は物質使用症（substance use disorder；SUD）はHIV陽性者に流行しており，良くない健康状態に寄与しているので，SUDのスクリーニングをクリニックでもルーチンに行うべきである。ここで言う物質とは，アルコール，ベンゾジアゼピン，大麻類，クラブドラッグ，アヘン，コカイン，覚醒剤，タバコである。
これらの情報とHIV陽性者の健康への影響，SUD症例の取り扱いにおけるケア提供者の役割，HIV陽性者のケアやARTにおけるSUDが及ぼすインパクト，SUDの治療のオプションなどに焦点を当てている。
○HIV-2　感染症
HIV-2単独感染やHIV-1とHIV-2の共感染症例のARTに焦点を当てている。
・HIV-2と診断されれば，HIV-1と同様，疾患の進行と他への感染阻止のために早期に治療すべきであると示唆されている（AⅢ）。
・HIV-2感染症に対する無作為比較臨床試験の結果はまだないが，2種類の単一群試験結果から，INSTIを含む組合せが良好な結果を示した（AⅡ）。この結果を基に，委員会としてはHIV-2感染症の初回治療にINSTIを含む併用療法を勧める。代替えとして，ブーストPI（DRVあるいはロピナビル（LPV））が勧められる（BⅡ）。

（文献1，2より筆者作成）

ARTの開始基準（Initiation of Antiretroviral Therapy）

ARTが登場した1996年頃は，ART後のウイルス量の減少速度に基づく推定から約3年半でHIVが体内から駆逐されるかもしれないとされ，“Hit HIV, Early and Hard”とのかけ声で早期治療が開始された。しかし，実臨床では抗HIV薬の副作用，薬物相互作用，服用回数，1日あたりの剤数，剤形，味覚などのQOL上の課題が多く指摘され，HIVの駆逐を目指した「早期治療」から，まずは免疫機能の回復あるいはAIDS発症遅延に主眼を置いた方針となり，開始時期はCD4数が200/μLを切らないあたりへと遅らされるようになった。その後，HIVが体内から駆逐されるには60年以上を要するという研究結果も報告され，生涯の治療を念頭に置くこととなった。一方で，抗HIV薬，製剤の開発が進み，より有効で，副作用は少なく，剤形は小さく，QD（*quaque die*；1日1回）さらにはSTR（single tablet regimen）の配合錠も出現してきた。さらに，ARTによりAIDS発症のみならず，AIDS以外の血管の炎症による合併症や非AIDS悪性疾患の出現も減ること，最近ではウイルス量が長期にわたって測定限界値未満の陽性者から他へのHIV伝播も防げることも示され，DHHSガイドライン上，ARTの開始基準はCD4数によらず全てに勧められるようになり，現在も変更はされていない（表2）[7]。

1．服薬アドヒアランスの重要性

前述のように，薬剤開発が大きく進歩したため患者の服薬による負担は減少したが，服薬アドヒアランス維持が重要であることは今も変わりはない。DHHSガイドラインでは，「ARTの開始にあたっては，患者自身にARTの利点と考慮事項，さらに治癒をもたらす治療ではないことも伝え，十分に理解を得て，服薬アドヒアランスを最高に維持するための方策を強調する」ことが重要とされている。また，早期治療開始は服薬について患者自身の準備ができていることが前提である。医療従事者が，DHHSガイドラインの推奨に従うとはいえ，本人に十分な説明を行わず，本人の納得を得ないままに，本人の準備状況を確認せずに治療を開始するのは治療失敗に繋がりかねない。その点，DHHSガイドラインでも「症例によっては，臨床的あるいは精神，心理，社会的要因でARTの開始を遅らせる場合もある」と述べ，「ただ，そのような場合でも，困難を取り除くようにチームで関わり，治療は可能な限り早く開始するのがよい。」と述べている。

2．助成制度の利用

本邦において，HIV感染症は身体障害者手帳（免疫機能障害）の対象疾患であり，ART開始で本制度を利用する場合には，手帳取得申請などの手続きが必要であり，例えば決まった項目を28日以上あけて2度の検査結果が必要であり，主治医も事前に制度につき理解しておく必要がある。治療開始前にソーシャルワーカーに相談をするのも有用だろう。

表2．ARTの開始基準

1．ARTはCD4数によらず，HIV関連疾患やHIV関連死を減らすため，全てのHIV陽性者に開始が勧められる。
2．ARTはHIV伝播を防ぐためにもHIV陽性者に開始が勧められる。
3．ARTの開始にあたっては，患者自身にARTの利点と考慮事項を十分に教え，服薬アドヒアランスを最高に維持するための方策を強調することが重要である。症例によっては，臨床的あるいは精神社会的要因でARTの開始を遅らせる場合もあると思われるが，治療は可能な限り早く開始するのが良い。
4．本邦ではART開始時に社会制度を利用する場合が多いので，開始前に制度を検討する。

（文献7より引用）

ARTの推奨レジメン（What to use）

1．標準のキードラッグとバックボーン

初回治療のARTはキードラッグとバックボーンの組合せが基本である。バックボーンとして核酸系逆転写酵素阻害剤（nucleoside reverse transcriptase inhibitor；NRTI）2剤であり，キードラッグとしてはINSTI，非核酸系逆転写酵素阻害剤（non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor；NNRTI）あるいは薬物動態上の作用増強剤（コビシスタット[cobi]かリトナビル[RTV]）を加えたPIの中からいずれかを選ぶのが標準とされてきたが，最近はINSTIに絞られている。

2．初回治療の推奨

昨年の改訂から初回治療で推奨する組合せが2種類提示された(表3)。組合せⅠは多くに勧められる組合せで，組合せⅡは，ある臨床状況で勧められる組合せである。前者はウイルス学的に良好で，忍容性と副作用のプロファイルに優れ，服用しやすい組合せである。しかし，臨床現場では，他の組合せのほうが好ましい状況があるのも現実であり，そういう臨床状況で有益な組合せの例がDHHSガイドラインに示されている。

3．NRTIの選び方

前述のように，ARTはバックボーン(NRTI)とキードラッグ(INSTI, PI, NNRTI)を組み合わせる点では，組合せⅠも組合せⅡも同じである。NRTIの古典的組合せでは，アバカビル(ABC)＋ラミブジン(3TC)，テノホビルアラフェナミドフマル酸塩(TAF)＋エムトリシタビン(FTC)，テノホビルジソプロキシルフマル酸塩(TDF)＋FTCのいずれかから選択する。いずれも配合錠で処方できるし，最近では，さらにキードラッグとバックボーンとを併せた1日1錠の配合錠に既に含まれている。NRTIの選択上のポイントを

表3．推奨の組合わせ

組合せⅠ：初回治療で多くの症例に推奨する組合せ(アルファベット順)

1) INSTIと2NRTIの併用療法(注1)
- BIC/TAF/FTC(AI)
- DTG/ABC/3TC(ただしHLA-B*5701陰性)(AⅠ)
- DTG＋tenofovir*/FTC(*TAFあるいはTDFいずれもAⅠ)
- RAL＋tenofovir*/FTC(*TDF；BⅠあるいは*TAF；BⅡ)

注1：妊娠あるいは妊娠の可能性があれば選択前に表4の注釈に目を通すことが必要である。

組合せⅡ：症例の特徴や必要性から選択する推奨の組合せ

この組合せは効果，忍容性共に優れているが，盲検の臨床データが乏しかったり，一部上記よりも不利益があるかもしれない。しかし，それぞれの臨床状況(表4)では好ましい組合せである(本稿ではAⅠ，AⅡ，BⅠ，BⅡを掲載した)。

1) INSTI＋2NRTI(注1)
- EVG/cobi/tenofovir*/FTC(*TAFあるいはTDFいずれもBⅠ)

2) ブーストPI＋2NRTI(一般にDRVがATVより選ばれる)
- DRV/cobiあるいはDRV/r＋tenofovir*/FTC(AⅠ)
- ATV/cobiあるいはATV/r＋tenofovir*/FTC(BⅠ)
- DRV/cobiあるいはDRV/r＋ABC/3TC(ただしHLA-B*5701陰性)(BⅡ)

3) NNRTI＋2NRTI
- EFV＋tenofovir*/FTC(*TDF：BⅠ，EFV＋TDF/3TC：BⅠ，*TAF；BⅡ)
- RPV/tenofovir*/FTC(BⅠ)(VL＜105copies/mL，かつCD4数＞200/μL)

4) ABC，TAF，TDFが使えないか，適していない場合
- DTG＋3TC(BⅠ)

1) 3TCはFTCと相互に入れ替えてもよい。
2) TDFとTAFはいずれもテノホビル（TFV）の活性体である。
3) ブーストPIとは抗HIV薬の代謝酵素の活性を阻害し抗HIV薬の血中濃度を増強する薬剤で，Pharmacokinetic enhancers(PK enhancers)と呼ばれ，現在，リトナビル(RTV)とコビシスタット(cobi)があり，いずれもCYP3A4の強力な阻害剤である。
4) RALは，RAL 400mg BID(800mg/日) あるいはRAL 600mg 2錠QD(1,200mg/日) で処方可能である。

【推奨の強さ】 A：強い，B：中等度，C：オプション。
【根拠の評価付け】 Ⅰ：無作為コントロール臨床試験の結果，Ⅱ：よくデザインされた非無作為試験，あるいは，長期間の臨床アウトカムを有する観察コホート研究，Ⅲ：専門家の意見。

(文献2より引用)

簡単に述べる。実際には主に2種類の配合錠が選択可能であり，ABC＋3TCかTAF(あるいはTDF)＋FTCのいずれかを選択することとなる。後者のTAFあるいはTDFはいずれも抗HIV作用を示すテノホビル(TFV)のプロドラッグである。TFVには抗HBV作用もある。前者のABCは欧米で過敏症の報告があり，関連するHLA-B*5701のチェックが特に欧米では必須である。TFVは近位尿細管障害や骨密度の低下をきたすので，TAFやTDFの副作用でもあるが，TAFではTFVの標的細胞内での濃度は十分達成できるが，血中濃度を低くできるので，TFVによる腎や骨での副作用がTAFでは少ない。この点でTDFよりもTAFが好まれる。またTDFにはTAFと違いコレステロール値を下げる作用がある。ABCはTDFに比べて腎不全例でも容量調整が不要であり，腎毒性が少なく，骨密度への影響も少ない。しかし，ABCは全例ではないが，いくつかの観察研究で冠血管イベントとの関連の報告もある。後述のようにABCを含まないドルテグラビル(DTG)+3TCが有効性，安全性ともに標準治療に比べ非劣性であったという二重盲検臨床試験結果が報告されており，今後，初回治療でABCを含まない治療が選択される可能性がある。FTCと3TCは構造式も類似しており，副作用がほとんど報告されておらず，場合によっては相互交換可能と記載されている。

4．キードラッグの選び方

キードラッグにはINSTI，PI，NNRTIの3クラスの薬剤が挙げられる。これらの中から有効性，薬剤耐性に対するgenetic barrierの高さ，副作用プロフィール，飲みやすさなどから選択する。実臨床ではさらに，患者の合併症，併用薬，薬剤相互作用も考慮に入れて選択する。

DHHSガイドラインでは，二重盲検大規模臨床比較試験の結果，有効性に優れ，副作用がほとんどなく，薬物相互作用もほとんどなく，1日1錠などの服用しやすさの点から，DTG，ビクテグラビル(BIC)／TAF/FTC，ラルテグラビル(RAL)というINSTIが第一選択のキードラッグとされた。同じINSTIのエルビテグラビル(EVG)を含むEVG/cobi/FTC/TAF配合錠はgenetic barrierが低い点，作用増強剤cobiとの薬物相互作用の観点から組合せⅡに移った。欧州では，genetic barrierが高く，耐性発現が稀で，副作用も少ないダルナビル(DRV)などのPIも第一選択に加わっている[8]。Europian AIDS Clinical Society(EACS)のガイドライン[9]を文献に示したので参照されたい。

2剤併用療法

DHHSガイドラインの初回治療の推奨レジメンのセッションで，ABC，TAF，TDFのいずれも処方できない症例に対して，DTGと3TCの2剤併用療法が勧められた(BI)。抗HIV療法の国際的ガイドラインが1996年に初めて提唱されて以来，ARTの基本は3剤以上の抗HIV薬を組み合わせる多剤併用療法であったが，今回は，条件付きであるものの，初回治療の選択レジメンに2剤併用療法が記載され，レジメン選択に新たな道が開かれたといっても過言ではない。DTG+3TCの2剤併用レジメンは，初回治療とスイッチという二つの大規模臨床試験を実施し，いずれもDTG+TDF/FTC 3剤併用療法という標準的推奨レジメンとの効果と安全性についての比較試験であったが，DTG+3TCの非劣性が示された。3TCは1995年に米国FDAによってAZTとの併用を条件に承認されて以来，24年間，多くの陽性者に処方されてきた抗HIV薬で，近年は抗HBV薬としても処方されている。その臨床経験から安全性に優れた抗HIV薬という評価を得ている。ただ，3TCの単剤投与では耐性変異が入りやすい薬剤であり，治療では他の抗HIV薬との併用が必須である。3TC+DTGの2剤併用レジメンは，抗ウイルス効果が強力で優れたDTGとの併用であり，臨床試験結果からは，懸念された有効性においても標準治療との比較で非劣性が示され，今後，考慮されるべき組み合わせである。DTG/3TCの課題としてはHBV共感染の問題とpreexistingな3TC耐性変異の影響と考える。

妊娠早期におけるDTG服用について

前回の改訂に続き，今回の改訂版でも注意を呼びかけている。近年，DTG服用妊婦の新生児に神経管欠損症(neural tube defect：NTD)の発生増加の報告がされ，妊婦または挙児希望の女性に対してのDTG処方

表4．初回治療でDTGを含むINSTIを処方する場合の留意点

○妊娠の可能性のある女性には，妊娠反応の検査をART開始前に実施することが推奨される(AⅢ)。これは，妊娠時にDTGを服用した女性からの新生児で神経管欠損発生リスク増加を示唆する予備的データのためである。

○DTG開始前の留意点として，医療者と妊娠可能な陽性者はDTGを服用する利点と神経管欠損を含むリスクにつき十分話し合う必要がある。適切なカウンセリングを提供し，説明を聞いて，よく理解してDTG服用を決めるようにする(AⅢ)。

○DTGは次の陽性女性には処方しない。①妊娠12週以内(AⅡ)，②妊娠の可能性があり，妊娠を計画している(AⅡ)，③妊娠の可能性があり，性的に活発で，効果的避妊を行っていない(AⅢ)。

○効果的避妊を行っており，DTGの利点とリスクを理解したうえなら，DTGを検討してよい(BⅢ)。

○なお，他のINSTIについても同様のリスクがあるのかはまだ明らかでない。

○BVYの化学構造式はDTGに類似しており，妊婦らへの安全性は確立していないので，BVYを上記のような妊婦らに処方する時もDTGと同様に対応することが望ましい(AⅢ)。

○妊婦には安全性データが十分でないのでBVYは勧められない(AⅢ)。

○EVGは妊娠二期，三期にEVGの血中濃度が低値であったとの報告があり，妊婦には推奨されない(AⅡ)。

○RAL処方を受けた妊婦でのRAL服用妊婦での胎児奇形率は米国妊婦での発生期待率内であるが，一期でのRAL服用でのデータは300分娩よりも少なく限られている。現時点では，DTGと神経管欠損との関連性がINSTIクラスでのものを表しているかは明らかでないので，この潜在的リスクは，INSTIを服用した妊婦らで慎重に議論されるべきと考える。

(文献2より引用)

は推奨されない。NTDの頻度はDTG非使用群では0.12%(14/11,300)に対し，ボツワナでのDTG処方例では0.94%(4/426)であったという[10]。

まだ，最終の結論ではないが，妊婦(あるいはその可能性のある女性)へのDTG処方につき慎重な対応が必要とされている(表4)。

最後に

1996年にHAARTが登場し，HIV感染症の治療では大きな進歩があった。当初あった薬剤の副作用や剤数，服用回数，食事の必要性などの服用上の困難などという軽視できない課題は，次々と開発される新規薬剤によって改善され，最近では有効性に優れ，しかも副作用も少ない1日1回1錠の配合錠の登場が日常となった感さえある。しかし，現在のARTも完成品というにはまだまだ早いと言わざるを得ない。例えば，1日1回で良いのか？ 若い世代では多忙なため1日1回の服薬もスキップの可能性があるし，認知症状の出現している高齢者では毎日の規則正しい確実な服薬にも不安がある。こういう症例では，例えば毎月あるいは数カ月に1回の注射薬がよりふさわしいかもしれない。また，服用開始の数年では問題と認識されないような，ごくささやかな副作用でも，長期間の服薬では重大な副作用に繋がるおそれも否定はできない。加齢に伴い生活習慣病などの合併症や悪性腫瘍の出現などに伴い処方される薬剤との相互作用の問題も軽視できない。今回，条件付きではあるが，DTG+3TCという2剤併用療法が推奨された意義は大きい。ARTでウイルス学的に安定して良好な治療状況にある方では条件付きであるが，2剤で問題ないかもしれないとの提示がされ，今後は，2剤療法の組み合わせの幅が広がると考えられる。生涯同じレジメンである必要性についての推奨はない。今後もARTは進化を続けると考えられる。治癒の日まで，各人に適したARTを賢明に選択する時代になったと考える。

文　献

1) Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV. Department of Health and Human Services. http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/ AdultandAdolescentGL.pdf. 2018年10月25日. (accessed 2019-07-19)

2) Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV. Department of Health and Human

Services. http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/ AdultandAdolescentGL.pdf. 2019年7月10日. (accessed 2019-07-19)

3) Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, et al. Prevention of HIV-1 Infection with Early Antiretroviral Therapy. N Engl J Med. 2011；365：493-505.

4) Rodger AJ, Cambiano V, Bruun T, et al. Risk of HIV transmission through condomless sex in serodifferent gay couples with the HIV-positive partner taking suppressive antiretroviral therapy (PARTNER) : final results of a multicentre, prospective, observational study. Lancet. 2019；393：2428-38.

5) Bavinton BR, Pinto AN, Phanuphak N, et al. Viral suppression and HIV transmission in serodiscordant male couples: an international, prospective, observational, cohort study. Lancet HIV. 2018；5：e438-47.

6) The Lancet Hiv. U=U taking off in 2017. 2017. Lancet HIV. 2017；4：e475.

7) 厚生労働行政推進調査事業費補助金(エイズ対策政策研究事業) HIV感染症及びその合併症の課題を克服する研究班. 抗HIV治療ガイドライン. 2019.

8) Orkin C, Molina JM, Negredo E, et al. Efficacy and safety of switching from boosted protease inhibitors plus emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate regimens to single-tablet darunavir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir alafenamide at 48 weeks in adults with virologically suppressed HIV-1 (EMERALD) : a phase 3, randomised, non-inferiority trial. Lancet HIV. 2018；5：e23-34.

9) Europian AIDS Clinical Society (EACS) . The European Guidelines for treatment of HIV-positive adults in Europe (ver.9.0). 2018年10月. http://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/eacs-guidelines.html, http://www.eacsociety.org/files/eacs_guideline_9.0_jpn_version.pdf. (accessed 2019-07-19)

10) Zash R, Holmes L, Makhema J, et al. Surveillance for neural tube defects following antiretroviral exposure from conception. Presented at: 22nd International AIDS Conference. 2018. Amsterdam.

幹細胞医療研究室

室長　正札智子

【概要】

幹細胞医療研究室では、ヒト iPS 細胞（人工多能性幹細胞）より、神経幹細胞（神経系細胞を供給する能力を持つ細胞）への分化誘導技術の開発をメインテーマとして研究を行っています。それらの成果は、再生医療応用や、ハイスループットの神経毒性評価試験、及び神経疾患の発症メカニズムの解明に役立てています。また当センター脳神経外科及び再生医療研究室と共同で、脳腫瘍の遺伝子変異解析と、新規腫瘍マーカーの探索を実施しています。

【研究テーマ】

１．ヒト iPS 細胞由来神経幹細胞の作製と培養法の検討

神経幹細胞は、自己複製能を持ち、神経系細胞に特化した分化能を保持しながら、長期に維持・培養することができるため、再生医療研究や創薬研究での有用性が高い細胞です。そこで、再生医療への応用や、神経毒性評価系の構築を目指し、iPS 細胞から、使用目的に応じた神経幹細胞や神経系細胞への分化誘導法の開発と、分子生物学的な手法を用いた評価を進めています。

２．神経疾患原因遺伝子の変異解析と疾患細胞の特性解析

難治性脳形成障害症などの神経疾患をお持ちの患者様より、試料をご提供頂き、疾患を起因する原因遺伝子の変異解析を行っています。また L1CAM 遺伝子という細胞接着因子に注目し、疾患細胞や遺伝子組換え技術を用いて、遺伝子変異や異常な発現様式によって惹起される細胞形質を、分子的な解析を進めています。

３．脳腫瘍患者摘出手術検体の遺伝子解析と新規腫瘍マーカーの探索

大阪医療センター及び近隣施設の神経膠腫患者、また小児に発症例の多い脳腫瘍である髄芽腫と上衣腫患者は全国規模で、摘出腫瘍組織をご提供いただき、発症原因や予後との関連が示唆されている遺伝子の分子診断を行っています。また腫瘍組織から樹立し、長期培養に成功した細胞株の生物学的特性解析を行い、医療応用を目指す iPS 細胞由来神経幹細胞の腫瘍化リスクの指標となるマーカーの探索を実施しています。

【2019 年度 研究業績発表】

A-0

Umehara T, Arita H, Yoshioka E, Shofuda T, Kanematsu D, Kinoshita M, Kodama Y, Mano M, Kagawa N, Fujimoto Y, Okita Y, Nonaka M, Nakajo K, Uda T, Tsuyuguchi N, Fukai J, Fujita K, Sakamoto D, Mori K, Kishima H, Kanemura Y: Distribution differences in prognostic copy number alteration profiles in IDH-wild-type glioblastoma cause survival discrepancies across cohorts. 「Acta Neuropathol Commun」 7(1):99、2019 年 6 月

Kimura Y, Shofuda T, Higuchi Y, Nagamori I, Oda M, Nakamori M, Onodera M, Kanematsu D, Yamamoto A, Katsuma A, Suemizu H, Nakano T, Kanemura Y, Mochizuki H: Human Genomic Safe Harbors and the Suicide Gene-Based Safeguard System for iPSC-Based Cell Therapy. 「Stem Cells Transl Med」 8(7):627-638、2019 年 7 月

Fukusumi H, Handa Y, Shofuda T, Kanemura Y: Evaluation of the susceptibility of neurons and neural stem/progenitor cells derived from human induced pluripotent stem cells to anticancer drugs. 「J Pharmacol Sci」 140(4):331-336、2019 年 8 月

Sasaki T, Kinoshita M, Fujita K, Fukai J, Hayashi N, Uematsu Y, Okita Y, Nonaka M, Moriuchi S, Uda T, Tsuyuguchi N, Arita H, Mori K, Ishibashi K, Takano K, Nishida N, Shofuda T, Yoshioka E, Kanematsu D, Kodama Y, Mano M, Nakao N, Kanemura Y: Radiomics and MGMT promoter methylation for prognostication of newly diagnosed glioblastoma. 「Sci Rep」 9(1):14435、2019 年 10 月

Fukuma R, Yanagisawa T, Kinoshita M, Shinozaki T, Arita H, Kawaguchi A, Takahashi M, Narita Y, Terakawa Y, Tsuyuguchi N, Okita Y, Nonaka M, Moriuchi S, Takagaki M, Fujimoto Y, Fukai J, Izumoto S, Ishibashi K, Nakajima Y, Shofuda T, Kanematsu D, Yoshioka E, Kodama Y, Mano M, Mori K, Ichimura K, Kanemura Y, Kishima H: Prediction of IDH and TERT promoter mutations in low-grade glioma from magnetic resonance images using a convolutional neural network. 「Sci Rep」 9(1):20311、2019 年 12 月

B-2

Kanemura Y, Fukusumi H, Handa Y, Shofuda T: Evaluation of the susceptibility of neurons derived from human induced pluripotent stem cells to anticancer drugs for CNS tumors. 2019 SNO Annual Meeting, Phoenix, Arizona, US, 2019 年 11 月 22 日

Umehara T, Arita H, Yoshioka E, Shofuda T, Kinoshita M, Kodama Y, Kagawa N, Okita Y, Nonaka M, Uda T, Fukai J, Sakamoto D, Mori K, Kishima H, Kanemura Y: A combination of MGMT methylation and NFKBIA copy number alteration refines prognostication of IDH-wt glioblastomas. 2019 SNO Annual Meeting, Phoenix, Arizona, US, 2019 年 11 月 22 日

Arita H, Matsushita Y, Ohno M, Miyake Y, Saito K, Tanaka S, Nakamura T, Tamura K, Higuchi F, Sandika E, Sabit H, Hattori Y, Yamaguchi S, Okita Y, Sakamoto D, Fukai J, Uda T, Hata N, Shofuda T, Sasayama T, Mori K, Kurozumi K, Kanamori M, Sasaki H, Kishima H, Kanemura Y, Nakada M, Sonoda Y, Nagane M, Ueki K, Nishikawa R, Narita Y, Ichimura K: Prognostic role of TERT promoter mutations improves the stratification of IDH-mutated lower grade glioma. 2019 SNO Annual Meeting, Phoenix, Arizona, US, 2019 年 11 月 23 日

Kijima N, Kanematsu D, Shofuda T, Nonaka M, Iwata R, Fukai J, Inoue A, Sasayama T, Tsuyuguchi N, Kawashima T, Higuchi Y, Suemizu H, Mori K, Kishima H, Kanemura Y: Characterization of patient-derived primary cell lines and xenografts for glioblastoma. 2019 SNO Annual Meeting, Phoenix, Arizona, US, 2019 年 11 月 23 日

B-3

金村米博、正札智子、福角勇人、兼松大介、隅田美穂、吉岡絵麻、山本篤世、半田有佳子、勝間亜沙子、高田 愛、中村雅也、岡野栄之：神経再生治療に用いる iPS 細胞由来神経前駆細胞の製造・品質管理法。日本組織培養学会第 92 回大会、東京都千代田区、2019 年 7 月 6 日

金村米博、正札智子、福角勇人、兼松大介、山本篤世、勝間亜沙子、隅田美穂、山口 亮、峯 裕、中村雅也、岡野栄之：中枢神経領域での再生医療【総合討論あり】。一般社団法人日本脳神経外科学会第 78 回学術総会、大阪市、2019 年 10 月 10 日

B-4

梅原 徹、有田英之、吉岡絵麻、正札智子、木下 学、児玉良典、香川尚己、沖田典子、埜中正博、宇田武弘、深井順也、藤田浩二、阪本大輔、森 鑑二、貴島晴彦、金村米博：初発 IDH 野生型膠芽腫における NFKBIA 欠失の臨床的意義の検討。一般社団法人日本脳神経外科学会第 78 回学術総会、大阪市、2019 年 10 月 11 日

深井順也、有田英之、梅原 徹、吉岡絵麻、正札智子、児玉良典、木下 学、沖田典子、埜中正博、宇田武弘、阪本大輔、上松右二、中尾直之、森 艦二、金村米博：高齢者膠芽腫の分子病理と生命予後：関西ネットワークと TCGA のデータ解析。一般社団法人日本脳神経外科学会第 78 回学術総会、大阪市、2019 年 10 月 11 日

木嶋教行、兼松大介、正札智子、埜中正博、岩田亮一、深井順也、井上明宏、篠山隆司、露口尚弘、川嶋俊幸、樋口裕一郎、末水洋志、森 鑑二、貴島晴彦、金村米博：グリオブラストーマ初代培養確立株の特性の検討と Patient derived xenograft バンク確立の試み。一般社団法人日本脳神経外科学会第 78 回学術総会、大阪市、2019 年 10 月 11 日

福角勇人、半田有佳子、正札智子、金村米博：ヒト iPS 細胞由来分化神経細胞の抗がん剤感受性評価。第 2 回日本再生医療とリハビリテーション学会学術大会、大阪市、2019 年 11 月 2 日

金村米博、正札智子、吉岡絵麻、兼松大介、勝間亜沙子、高田 愛、 眞能正幸、児玉良典、森 鑑二：関西中枢神経腫瘍分子診断ネットワークにおけるグリオーマ中央遺伝子診断体制構築の試み。日本人類遺伝学会第 64 回大会、長崎市、2019 年 11 月 7 日

兼松大介、正札智子、吉岡絵麻、 隅田美穂、勝間亜沙子、山本篤世、半田有佳子、福角勇人、中村雅也、 岡野栄之、金村米博：ヒト iPS 細胞由来神経前駆細胞の増殖過程で発生する染色体核型異常の特徴。日本人類遺伝学会第 64 回大会、長崎市、2019 年 11 月 7 日

森 鑑二、正札智子、眞能正幸、児玉良典、木下 学、有田英之、森内秀祐、宇田武弘、瀧 琢有、深井順也、埜中正博、石橋謙一、阪本大輔、泉本修一、西田南海子、沖田典子、中島義和、高野浩司、橋本直哉、露口尚弘、奥田武司、阿知波孝宗、林宣秀、出原 誠、金村米博：テモゾロミドと放射線併用治療後に再発した膠芽腫に対する治療と予後。第 37 回日本脳腫瘍学会学術集会、石川県七尾市、2019 年 12 月 1 日

沖田典子、正札智子、兼松大介、吉岡絵麻、児玉良典、眞能正幸、木下 学、埜中正博、藤中俊之、金村米博：Grade2、3 神経膠腫における MET-PET での IDH 変異と

MGMT プロモーターメチル化率の予測。第 37 回日本脳腫瘍学会学術集会、石川県七尾市、2019 年 12 月 1 日

梅原 徹、木下 学、佐々木貴浩、有田英之、吉岡絵麻、正札智子、平山龍一、木嶋教行、香川尚己、沖田典子、宇田武弘、深井順也、森 鑑二、貴島晴彦、金村米博：機械学習による画像テクスチャ解析を用いた初発膠芽腫の予後推定。第 37 回日本脳腫瘍学会学術集会、石川県七尾市、2019 年 12 月 2 日

木嶋教行、兼松大介、正札智子、埜中正博、岩田亮一、深井順也、井上明宏、篠山隆司、露口尚弘、川嶋俊幸、樋口裕一郎、末水洋志、森 鑑二、貴島晴彦、金村米博：関西中枢神経腫瘍分子診断ネットワークでの Patient derived xenograft バンクの現状。第 37 回日本脳腫瘍学会学術集会、石川県七尾市、2019 年 12 月 2 日

牧野恭秀、荒川芳輝、吉岡絵麻、正札智子、川内 豪、丹治正大、峰晴陽平、宮本亨、金村米博：グリオーマの RAS 変異解析と臨床的特徴の検討。第 37 回日本脳腫瘍学会学術集会、石川県七尾市、2019 年 12 月 2 日

川内 豪、正札智子、吉岡絵麻、牧野恭秀、丹治正大、峰晴陽平、金村米博：京都大学における小児・AYA 世代の神経膠腫検体の遺伝子解析。第 37 回日本脳腫瘍学会学術集会、石川県七尾市、2019 年 12 月 2 日

深井順也、有田英之、梅原 徹、吉岡絵麻、正札智子、児玉良典、木下 学、沖田典子、埜中正博、宇田武弘、阪本大輔、森 艦二、金村米博：高齢者膠芽腫の分子病理と生命予後：関西ネットワークと TCGA のデータ解析。第 37 回日本脳腫瘍学会学術集会、石川県七尾市、2019 年 12 月 2 日

再生医療研究室

室長　金村米博

【概要】

再生医療研究室では、各種ヒト細胞を応用した「細胞治療」を新しい先進的な医療として確立させることを目標に、治療に使用する各種ヒト細胞の培養・加工プロセスの開発、治療用ヒト細胞の品質管理並びに安全性評価に関する技術開発などの研究を行なっています。また、ヒト幹細胞を応用した薬剤毒性評価系の開発と新規治療薬候補化合物の探索を目指した基礎的研究を実施しています。また、悪性脳腫瘍の新規診断・治療法開発を目標に、分子遺伝学的解析を実施しています。

【主な研究テーマ】

１．治療用ヒト細胞培養プロセスの開発

治療に使用する各種ヒト細胞を培養・加工するヒト細胞培養専用施設（セルプロセッシングセンター）の管理・運用を担当し、セルプロセッシングセンター内でのヒト細胞培養プロトコールの開発を行っています。また、細菌・真菌検査や遺伝子検査などを組み込んだ治療用ヒト細胞の品質検査法の開発などを行なっています。

２．医療用ヒト幹細胞の品質管理技術の開発

再生医療に使用する細胞として、組織幹細胞であるヒト神経幹細胞および間葉系幹細胞さらにヒト iPS 細胞由来神経前駆細胞などを主な研究対象として、細胞増殖能、染色体構造、細胞表面マーカー発現様式、細胞分化能等を詳細に解析してこれら細胞の生物学的特性を明らかにし、医療応用するための細胞の品質管理に必要な項目の策定とその検査方法の開発を行っています。

３．ヒト幹細胞を応用した薬剤毒性評価系の開発と新規治療薬候補化合物の探索

ヒト iPS 細胞由来神経前駆細胞、ヒト iPS 細胞由来神経細胞を主に使用して、各種薬剤の毒性評価をハイスループットで評価するシステムの開発を行っています。また、ヒト神経前駆細胞やグリオーマ幹細胞を標的とする新規治療薬候補化合物の探索を実施しています。

【2019 年度 研究業績発表】

A-0

Sasaki A, Hirato J, Hirose T, Fukuoka K, Kanemura Y, Hashimoto N, Kodama Y, Ichimura K, Sakamoto H, Nishikawa R: Review of ependymomas: assessment of consensus in pathological diagnosis and correlations with genetic profiles and outcome. 「Brain Tumor Pathol」 36(2):92-101、2019 年 4 月

Kato K, Miya F, Hamada N, Negishi Y, Narumi-Kishimoto Y, Ozawa H, Ito H, Hori I, Hattori A, Okamoto N, Kato M, Tsunoda T, Kanemura Y, Kosaki K, Takahashi Y, Nagata KI, Saitoh S: MYCN de novo gain-of-function mutation in a patient with a novel megalencephaly syndrome. 「J Med Genet」 56(6):388-395、2019 年 6 月

Umehara T, Arita H, Yoshioka E, Shofuda T, Kanematsu D, Kinoshita M, Kodama Y, Mano M, Kagawa N, Fujimoto Y, Okita Y, Nonaka M, Nakajo K, Uda T, Tsuyuguchi N, Fukai J, Fujita K, Sakamoto D, Mori K, Kishima H, Kanemura Y: Distribution differences in prognostic copy number alteration profiles in IDH-wild-type glioblastoma cause survival discrepancies across cohorts. 「Acta Neuropathol Commun」 7(1):99、2019 年 6 月

Kimura Y, Shofuda T, Higuchi Y, Nagamori I, Oda M, Nakamori M, Onodera M, Kanematsu D, Yamamoto A, Katsuma A, Suemizu H, Nakano T, Kanemura Y, Mochizuki H: Human Genomic Safe Harbors and the Suicide Gene-Based Safeguard System for iPSC-Based Cell Therapy. 「Stem Cells Transl Med」 8(7):627-638、2019 年 7 月

Kofuji S, Hirayama A, Eberhardt AO, Kawaguchi R, Sugiura Y, Sampetrean O, Ikeda Y, Warren M, Sakamoto N, Kitahara S, Yoshino H, Yamashita D, Sumita K, Wolfe K, Lange L, Ikeda S, Shimada H, Minami N, Malhotra A, Morioka S, Ban Y, Asano M, Flanary VL, Ramkissoon A, Chow LML, Kiyokawa J, Mashimo T, Lucey G, Mareninov S, Ozawa T, Onishi N, Okumura K, Terakawa J, Daikoku T, Wise-Draper T, Majd N, Kofuji K, Sasaki M, Mori M, Kanemura Y, Smith EP, Anastasiou D, Wakimoto H, Holland EC, Yong WH, Horbinski C, Nakano I, DeBerardinis RJ, Bachoo RM, Mischel PS, Yasui W, Suematsu M, Saya H, Soga T, Grummt I, Bierhoff H, Sasaki AT: IMP dehydrogenase-2 drives aberrant nucleolar

activity and promotes tumorigenesis in glioblastoma. 「Nat Cell Biol」21(8):1003-1014、2019 年 8 月

Fukusumi H, Handa Y, Shofuda T, Kanemura Y: Evaluation of the susceptibility of neurons and neural stem/progenitor cells derived from human induced pluripotent stem cells to anticancer drugs. 「J Pharmacol Sci」140(4):331-336、2019 年 8 月

Hirata T, Kinoshita M, Tamari K, Seo Y, Suzuki O, Wakai N, Achiha T, Umehara T, Arita H, Kagawa N, Kanemura Y, Shimosegawa E, Hashimoto N, Hatazawa J, Kishima H, Teshima T, Ogawa K: 11C-methionine-18F-FDG dual-PET-tracer-based target delineation of malignant glioma: evaluation of its geometrical and clinical features for planning radiation therapy. 「J Neurosurg」131(3):676-686、2019 年 9 月

Sasaki T, Kinoshita M, Fujita K, Fukai J, Hayashi N, Uematsu Y, Okita Y, Nonaka M, Moriuchi S, Uda T, Tsuyuguchi N, Arita H, Mori K, Ishibashi K, Takano K, Nishida N, Shofuda T, Yoshioka E, Kanematsu D, Kodama Y, Mano M, Nakao N, Kanemura Y: Radiomics and MGMT promoter methylation for prognostication of newly diagnosed glioblastoma. 「Sci Rep」9(1):14435、2019 年 10 月

Ozaki T, Kinoshita M, Arita H, Kagawa N, Fujimoto Y, Kanemura Y, Sakai M, Watanabe Y, Nakanishi K, Shimosegawa E, Hatazawa J, Kishima H: Validation of magnetic resonance imaging-based automatic high-grade glioma segmentation accuracy via (11)C-methionine positron emission tomography. 「Oncol Lett」18(4):4074-4081、2019 年 10 月

Takami H, Fukuoka K, Fukushima S, Nakamura T, Mukasa A, Saito N, Yanagisawa T, Nakamura H, Sugiyama K, Kanamori M, Tominaga T, Maehara T, Nakada M, Kanemura Y, Asai A, Takeshima H, Hirose Y, Iuchi T, Nagane M, Yoshimoto K, Matsumura A, Kurozumi K, Nakase H, Sakai K, Tokuyama T, Shibui S, Nakazato Y, Narita Y, Nishikawa R, Matsutani M, Ichimura K: Integrated clinical, histopathological, and molecular data analysis of 190 central nervous system germ cell tumors from the iGCT Consortium. 「Neuro Oncol」21(12):1565-1577、2019 年 12 月

Fukuma R, Yanagisawa T, Kinoshita M, Shinozaki T, Arita H, Kawaguchi A, Takahashi M, Narita Y, Terakawa Y, Tsuyuguchi N, Okita Y, Nonaka M, Moriuchi S, Takagaki M, Fujimoto Y, Fukai J, Izumoto S, Ishibashi K, Nakajima Y, Shofuda T, Kanematsu D, Yoshioka E, Kodama Y, Mano M, Mori K, Ichimura K, Kanemura Y, Kishima H: Prediction of IDH and TERT promoter mutations in low-grade glioma from magnetic resonance images using a convolutional neural network. 「Sci Rep」 9(1):20311、2019 年 12 月

Yotsumoto Y, Harada A, Tsugawa J, Ikura Y, Utsunomiya H, Miyatake S, Matsumoto N, Kanemura Y, Hashimoto-Tamaoki T: Infantile macrocephaly and multiple subcutaneous lipomas diagnosed with PTEN hamartoma tumor syndrome. 「Mol Clin Oncol」 12:329-335、2020 年 1 月

Yamaki T, Shibahra I, Matsuda KI, Kanemura Y, Konta T, Kanamori M, Yamakawa M, Tominaga T, Sonoda Y. Relationships between recurrence patterns and subventricular zone involvement or CD133 expression in glioblastoma. 「J Neurooncol」 146(3):489-499、2020 年 2 月

Aoki T, Kishimoto H, Hirato J, Kanemura Y, Mori M, Arakawa Y, Kurihara J, Oguma E, Koh K: A 21-Month-Old Boy with One-Month History of Vomiting. 「Brain Pathol」
30(2):425-426、2020 年 3 月

A-3
金村米博：先天性奇形の遺伝子診断の意義.「脳神経外科　周術期管理のすべて　第 5 版」松谷雅生、田村 晃、藤巻高光、森田明夫 編集、P. 517-536、株式会社メジカルビュー社、2019 年 5 月 30 日

A-4
木下 学、金村米博、成田善孝：神経膠腫の radiomics－これまでの進歩とこれからの課題－.「臨床画像」35(6):718-722、2019 年 6 月

B-2
Kanemura Y, Fukusumi H, Handa Y, Shofuda T: Evaluation of the susceptibility of

neurons derived from human induced pluripotent stem cells to anticancer drugs for CNS tumors. 2019 SNO Annual Meeting, Phoenix, Arizona, US, 2019 年 11 月 22 日

Umehara T, Arita H, Yoshioka E, Shofuda T, Kinoshita M, Kodama Y, Kagawa N, Okita Y, Nonaka M, Uda T, Fukai J, Sakamoto D, Mori K, Kishima H, Kanemura Y: A combination of MGMT methylation and NFKBIA copy number alteration refines prognostication of IDH-wt glioblastomas. 2019 SNO Annual Meeting, Phoenix, Arizona, US, 2019 年 11 月 22 日

Kinoshita M, Uchikoshi M, Tateishi S, Miyazaki S, Sakai M, Ozaki T, Asai K, Fujita Y, Matsuhashi T, Kanemura Y, Shimosegawa E, Hatazawa J, Nakatsuka S, Kishima H, Nakanishi K: T1- and T2-relaxometry for tissue cell density quantification in glioma imaging: exploratory study via 11C-methionine PET and validation via stereotactic tissue sampling. 2019 SNO Annual Meeting, Phoenix, Arizona, US, 2019 年 11 月 23 日

Arita H, Matsushita Y, Ohno M, Miyake Y, Saito K, Tanaka S, Nakamura T, Tamura K, Higuchi F, Sandika E, Sabit H, Hattori Y, Yamaguchi S, Okita Y, Sakamoto D, Fukai J, Uda T, Hata N, Shofuda T, Sasayama T, Mori K, Kurozumi K, Kanamori M, Sasaki H, Kishima H, Kanemura Y, Nakada M, Sonoda Y, Nagane M, Ueki K, Nishikawa R, Narita Y, Ichimura K: Prognostic role of TERT promoter mutations improves the stratification of IDH-mutated lower grade glioma. 2019 SNO Annual Meeting, Phoenix, Arizona, US, 2019 年 11 月 23 日

Mori K, Kumagai T, Kobayashi M, Iwata T, Nakagawa K, Kudo A, Toyota S, Kanemura Y, Taki T: Treatments for recurrent malignant gliomas and their prognosis. 2019 SNO Annual Meeting, Phoenix, Arizona, US, 2019 年 11 月 23 日

Kijima N, Kanematsu D, Shofuda T, Nonaka M, Iwata R, Fukai J, Inoue A, Sasayama T, Tsuyuguchi N, Kawashima T, Higuchi Y, Suemizu H, Mori K, Kishima H, Kanemura Y: Characterization of patient-derived primary cell lines and xenografts for glioblastoma. 2019 SNO Annual Meeting, Phoenix, Arizona, US, 2019 年 11 月 23 日

B-3

金村米博：臨床医にとっての WHO2016 分子病理診断アップデートー小児脳腫瘍。第 39 回日本脳神経外科コングレス総会、横浜市、2019 年 5 月 18 日

金村米博、正札智子、福角勇人、兼松大介、隅田美穂、吉岡絵麻、山本篤世、半田有佳子、勝間亜沙子、高田 愛、中村雅也、岡野栄之：神経再生治療に用いる iPS 細胞由来神経前駆細胞の製造・品質管理法。日本組織培養学会第 92 回大会、東京都千代田区、2019 年 7 月 6 日

金村米博：髄芽腫の分子診断体制の構築：国内症例の特徴と今後の方向性。第 39 回日本小児病理研究会学術集会、東京都世田谷区、2019 年 9 月 7 日

金村米博、正札智子、福角勇人、兼松大介、山本篤世、勝間亜沙子、隅田美穂、山口 亮、峯 裕、中村雅也、岡野栄之：中枢神経領域での再生医療【総合討論あり】。一般社団法人日本脳神経外科学会第 78 回学術総会、大阪市、2019 年 10 月 10 日

藤中俊之、高野浩司、木谷知樹、館 哲郎、村上皓紀、西本渓佑、山﨑弘輝、金村米博、中島 伸：大型脳動脈瘤に対する Flow diverter を用いた血管内治療成績。一般社団法人日本脳神経外科学会第 78 回学術総会、大阪市、2019 年 10 月 10 日

木下 学、尾崎友彦、有田英之、香川尚己、金村米博、藤本康倫、酒井美緒、渡邉嘉之、中西克之、下瀬川恵久、畑澤 順、貴島晴彦：メチオニン PET から見た MRI での悪性神経膠腫の病変自動抽出技術の検証。第 37 回日本脳腫瘍学会学術集会、石川県七尾市、2019 年 12 月 2 日

有田英之、大野 誠、中村大志、三宅勇平、斉藤邦昭、田村 郁、田中將太、沖田典子、深井順也、宇田武弘、阪本大輔、秦 暢宏、黒住和彦、山口 秀、金森政之、篠山隆司、佐々木光、井内俊彦、金村米博、園田順彦、中田光俊、植木敬介、口羽 文、成田善孝、市村幸一：IDH 変異型腫瘍における TERT 変異の分子マーカーとしての意義の検。第 37 回日本脳腫瘍学会学術集会、石川県七尾市、2019 年 12 月 3 日

佐々木惇、平戸純子、井上 健、金村米博、児玉良典、市村幸一、坂本博昭、西川 亮：髄芽腫の病理学的再検討：JPMNG の病理中央診断に基づいて。第 37 回日本脳腫瘍学会学術集会、石川県七尾市、2019 年 12 月 3 日

B-4

館 哲郎、藤中俊之、西本渓佑、山﨑弘輝、村上皓紀、木谷知樹、高野浩司、金村米博、中島 伸：症候性内頚動脈瘤に対する Pipeline Embolization Device の治療成績。一般社団法人日本脳神経外科学会第 78 回学術総会、大阪市、2019 年 10 月 9 日

村上皓紀、西本渓佑、山﨑弘輝、館 哲郎、木谷知樹、高野浩司、金村米博、中島 伸、藤中俊之：外傷に対する減圧開頭術後に水頭症を発症した症例の検討。一般社団法人日本脳神経外科学会第 78 回学術総会、大阪市、2019 年 10 月 10 日

木下 学、打越将人、立石宗一郎、宮崎将平、酒井美緒、尾崎友彦、浅井克則、藤田祐也、松橋崇寛、金村米博、下瀬川恵久、畑澤 順、中塚伸一、中西克之、貴島晴彦：定量的 MRI による神経膠腫非造影病変の可視化技術の開発～メチオニン PET による探索と定位的組織採取による検証～。一般社団法人日本脳神経外科学会第 78 回学術総会、大阪市、2019 年 10 月 11 日

高野浩司、西本渓佑、山﨑弘輝、村上皓紀、館 哲郎、木谷知樹、金村米博、中島 伸、桝田智仁、来住知美、廣田和之、上地隆史、渡邊 大、西田恭治、上平朝子、藤中俊之：HIV 陽性患者の中枢神経病変-脳生検術の必要性。 一般社団法人日本脳神経外科学会第 78 回学術総会、大阪市、2019 年 10 月 11 日

梅原 徹、有田英之、吉岡絵麻、正札智子、木下 学、児玉良典、香川尚己、沖田典子、埜中正博、宇田武弘、深井順也、藤田浩二、阪本大輔、森 鑑二、貴島晴彦、金村米博：初発 IDH 野生型膠芽腫における NFKBIA 欠失の臨床的意義の検討。一般社団法人日本脳神経外科学会第 78 回学術総会、大阪市、2019 年 10 月 11 日

深井順也、有田英之、梅原 徹、吉岡絵麻、正札智子、児玉良典、木下 学、沖田典子、埜中正博、宇田武弘、阪本大輔、上松右二、中尾直之、森 艦二、金

村米博：高齢者膠芽腫の分子病理と生命予後：関西ネットワークと TCGA のデータ解析。一般社団法人日本脳神経外科学会第 78 回学術総会、大阪市、2019 年 10 月 11 日

森 鑑二、熊谷哲也、小林真紀、岩田貴光、中河寛治、工藤 輝、豊田真吾、金村米博、瀧 琢有：悪性神経膠腫再発時における治療と予後。一般社団法人日本脳神経外科学会第 78 回学術総会、大阪市、2019 年 10 月 11 日

木谷知樹、西本渓佑、山﨑弘輝、村上皓紀、館 哲郎、高野浩司、金村米博、中島 伸、藤中俊之：脳膿瘍の手術治療戦略と再発および予後に関する検討。一般社団法人日本脳神経外科学会第 78 回学術総会、大阪市、2019 年 10 月 11 日

石橋謙一、下本地航、井上 健、山崎夏維、原 純一、金村米博、山中一浩、岩井謙育:ヒストン H3 K27M･G34R 変異を有する神経膠腫に対する集学的治療。一般社団法人日本脳神経外科学会第 78 回学術総会、大阪市、2019 年 10 月 11 日

木嶋教行、兼松大介、正札智子、埜中正博、岩田亮一、深井順也、井上明宏、篠山隆司、露口尚弘、川嶋俊幸、樋口裕一郎、末水洋志、森 鑑二、貴島晴彦、金村米博：グリオブラストーマ初代培養確立株の特性の検討と Patient derived xenograft バンク確立の試み。一般社団法人日本脳神経外科学会第 78 回学術総会、大阪市、2019 年 10 月 11 日

西川真弘、井上明宏、尾崎沙耶、松本 調、末廣 諭、矢野 元、金村米博、田中潤也、大西丘倫、國枝武治: 膠芽腫再発に関わる腫瘍幹細胞の浸潤能と増殖能-低酸素環境下でのオステオポンチンの発現と機能から-。一般社団法人日本脳神経外科学会第 78 回学術総会、大阪市、2019 年 10 月 11 日

福角勇人、半田有佳子、正札智子、金村米博：ヒト iPS 細胞由来分化神経細胞の抗がん剤感受性評。第 2 回日本再生医療とリハビリテーション学会学術大会、大阪市、2019 年 11 月 2 日

東郷一行、福角勇人、正札智子、馬場孝輔、望月秀樹、金村米博：ヒト iPS

細胞由来神経前駆細胞の長期分化誘導法の検。第 2 回日本再生医療とリハビリテーション学会学術大会、大阪市、2019 年 11 月 2 日

金村米博、正札智子、吉岡絵麻、兼松大介、勝間亜沙子、高田 愛、 眞能正幸、児玉良典、森 鑑二：関西中枢神経腫瘍分子診断ネットワークにおけるグリオーマ中央遺伝子診断体制構築の試み。日本人類遺伝学会第 64 回大会、長崎市、2019 年 11 月 7 日

兼松大介、正札智子、吉岡絵麻、 隅田美穂、勝間亜沙子、山本篤世、半田有佳子、福角勇人、中村雅也、 岡野栄之、金村米博：ヒト iPS 細胞由来神経前駆細胞の増殖過程で発生する染色体核型異常の特徴。日本人類遺伝学会第 64 回大会、長崎市、2019 年 11 月 7 日

宮 冬樹、加藤光広、齋藤伸治、岡本伸彦、金村米博、鎌谷高志、小崎健次郎、角田達彦：遺伝性疾患のエクソーム・全ゲノムシーケンスデータを対象とした AI によるトランスクリプトーム異常の予測解析。日本人類遺伝学会第 64 回大会、長崎市、2019 年 11 月 7 日

森 鑑二、正札智子、眞能正幸、児玉良典、木下 学、有田英之、森内秀祐、宇田武弘、瀧 琢有、深井順也、埜中正博、石橋謙一、阪本大輔、泉本修一、西田南海子、沖田典子、中島義和、高野浩司、橋本直哉、露口尚弘、奥田武司、阿知波孝宗、林 宣秀、出原 誠、金村米博：テモゾロミドと放射線併用治療後に再発した膠芽腫に対する治療と予後。第 37 回日本脳腫瘍学会学術集会、石川県七尾市、2019 年 12 月 1 日

沖田典子、正札智子、兼松大介、吉岡絵麻、児玉良典、眞能正幸、木下 学、埜中正博、藤中俊之、金村米博：Grade2、3 神経膠腫における MET-PET での IDH 変異と MGMT プロモーターメチル化率の予測。第 37 回日本脳腫瘍学会学術集会、石川県七尾市、2019 年 12 月 1 日

藤本健二、有田英之、山崎夏維、松下裕子、中村大志、梅原 徹、小林啓一、田村 郁、田中將太、白畑充章、大谷亮平、沖田典子、木下 学、金村米博、武笠晃丈、永根基雄、植木敬介、西川 亮、小森隆司、成田善孝、市村幸一：TERT promoter mutation は IDH wildtype LGG において最も重要な予後予測因子であ

る。第 37 回日本脳腫瘍学会学術集会、石川県七尾市、2019 年 12 月 1 日

梅原 徹、木下 学、佐々木貴浩、有田英之、吉岡絵麻、正札智子、平山龍一、木嶋教行、香川尚己、沖田典子、宇田武弘、深井順也、森 鑑二、貴島晴彦、金村米博:機械学習による画像テクスチャ解析を用いた初発膠芽腫の予後推定。第 37 回日本脳腫瘍学会学術集会、石川県七尾市、2019 年 12 月 2 日

木嶋教行、兼松大介、正札智子、埜中正博、岩田亮一、深井順也、井上明宏、篠山隆司、露口尚弘、川嶋俊幸、樋口裕一郎、末水洋志、森 鑑二、貴島晴彦、金村米博：関西中枢神経腫瘍分子診断ネットワークでの Patient derived xenograft バンクの現状。第 37 回日本脳腫瘍学会学術集会、石川県七尾市、2019 年 12 月 2 日

西川真弘、井上明宏、大塚祥浩、尾崎沙耶、松本 調、末廣 諭、矢野 元、金村米博、田中潤也、大西丘倫、國枝武治：CD44 高発現腫瘍幹細胞における Osteopontin の発現と機能：膠芽腫発現の鍵となる低酸素。第 37 回日本脳腫瘍学会学術集会、石川県七尾市、2019 年 12 月 2 日

牧野恭秀、荒川芳輝、吉岡絵麻、正札智子、川内 豪、丹治正大、峰晴陽平、宮本 亨、金村米博：グリオーマの RAS 変異解析と臨床的特徴の検討。第 37 回日本脳腫瘍学会学術集会、石川県七尾市、2019 年 12 月 2 日

川内 豪、正札智子、吉岡絵麻、牧野恭秀、丹治正大、峰晴陽平、金村米博：京都大学における小児・AYA 世代の神経膠腫検体の遺伝子解析。第 37 回日本脳腫瘍学会学術集会、石川県七尾市、2019 年 12 月 2 日

深井順也、有田英之、梅原 徹、吉岡絵麻、正札智子、児玉良典、木下 学、沖田典子、埜中正博、宇田武弘、阪本大輔、森 艦二、金村米博：高齢者膠芽腫の分子病理と生命予後：関西ネットワークと TCGA のデータ解析。第 37 回日本脳腫瘍学会学術集会、石川県七尾市、2019 年 12 月 2 日

藤本健二、有田英之、山崎夏維、松下裕子、中村大志、梅原 徹、小林啓一、田村 郁、田中將太、白畑充章、大谷亮平、沖田典子、木下 学、金村米博、武笠晃丈、永根基雄、植木敬介、西川 亮、小森隆司、成田善孝、市村幸一：TERT

promoter mutation は IDH wildtype LGG において最も重要な予後予測因子である。第 37 回日本脳腫瘍学会学術集会、石川県七尾市、2019 年 12 月 2 日

高野浩司、西本渓佑、山﨑弘輝、村上皓紀、館 哲郎、木谷知樹、金村米博、中島 伸、桝田智仁、来住知美、廣田和之、上地隆史、渡邊 大、西田恭治、上平朝子、藤中俊之：HIV 陽性患者における中枢神経原発悪性リンパ腫の診断と治療。第 37 回日本脳腫瘍学会学術集会、石川県七尾市、2019 年 12 月 2 日

B-6

館 哲郎、木嶋教行、村上皓紀、中川僚太、木谷知樹、高野浩司、金村米博、中島 伸、藤中俊之：未破裂動脈瘤患者における多発性のう胞腎スクリーニングの有用、Neurosurgery Kinki 2019 Spring Meeting。第 77 回日本脳神経外科学会近畿支部学術集会　第 79 回近畿脊髄外科研究会　合同開催、豊中市、2019 年 4 月 6 日

村上皓紀、館 哲郎、中川僚太、高野浩司、木谷知樹、金村米博、中島 伸、藤中俊之：血管型エーラース・ダンロス症候群に合併した内頸動脈海綿静脈洞（CCF）の 1 例、Neurosurgery Kinki 2019 Spring Meeting。　第 77 回日本脳神経外科学会近畿支部学術集会　第 79 回近畿脊髄外科研究会　合同開催、豊中市、2019 年 4 月 6 日

山﨑弘輝、木谷知樹、西本渓佑、村上皓紀、館 哲郎、高野浩司、金村米博、中島 伸、藤中俊之：浅側頭動脈-中大脳動脈吻合部動脈瘤に対してステント併用コイル塞栓術を施行した一例。第 78 回日本脳神経外科学会近畿支部学術集会、豊中市、2019 年 9 月 7 日

館 哲郎、藤中俊之、西本渓佑、山﨑弘輝、村上皓紀、木谷知樹、高野浩司、金村米博、中島 伸：症候性内頚動脈瘤に対する Pipeline Embolization Device の治療成績。第 78 回日本脳神経外科学会近畿支部学術集会、豊中市、2019 年 9 月 7 日

村上皓紀、西本渓佑、山﨑弘輝、館 哲郎、高野浩司、木谷知樹、金村米博、中島 伸、藤中俊之：脳底動脈瘤に対してＹステント支援下にコイル塞栓術を行った 2 例。第 78 回日本脳神経外科学会近畿支部学術集会、豊中市、2019 年

9 月 7 日

西本渓佑、木谷知樹、山﨑弘輝、村上皓紀、館 哲郎、高野浩司、金村米博、中島 伸、藤中俊之：両側外減圧術を必要とした重症頭部外傷に関する検討。第 78 回日本脳神経外科学会近畿支部学術集会、豊中市、2019 年 9 月 7 日

B-8

金村米博：小児脳神経外科領域における遺伝子診断。小児神経外科教育セミナー2019、新潟市、2019 年 6 月 13 日

金村米博:再生医療等で使用する特定細胞加工物の安全性確保に関して－神経再生治療に用いる iPS 細胞由来神経前駆細胞の製造・品質管理法。令和元年度滋賀医科大学再生医療等提供に係る教育・研修会、大津市、2019 年 10 月 21 日

令和元年度　国立研究開発法人日本医療研究開発機構　委託研究開発

事業名	再生医療実用化研究事業
研究開発課題名	創薬のためのインビトロ脳機能評価法の確立と標準化ヒト神経細胞の開発
分担研究開発課題名	ヒト iPS 細胞由来神経細胞の分化プロトコールの開発
研究開発担当者 所属 役職 氏名	臨床研究センター　先進医療研究開発部 部長　金村　米博

研究開発の目的及び内容

ヒト iPS 細胞から高品質ヒト神経細胞を安定的にかつ大量に作製する技術体系の確立を目的として、in vitro で増幅可能なヒト神経前駆細胞を樹立してセルバンク化して凍結保管し、試験用標準細胞として多施設へ安定的に供給できるシステムを構築し、樹立ヒト神経前駆細胞およびその分化神経細胞の細胞特性を明らかにして細胞品質に影響を及ぼす因子を同定し、i-NC 作製のための分化誘導プロトコールを標準化させる。

成果の概要

SMAD 阻害剤等処理の後にニューロスフェアを介して in vitro 増幅・製造されたヒト iPS 細胞由来神経前駆細胞（hiPSC-NSPC）を終末分化培養させ、80%以上の分化誘導効率で ELAVL3/4 および NeuN 陽性のヒト分化神経細胞（hiPSC-Neuron）を作製するための分化誘導法を開発した。作製された hiPSC-Neuron を用いて、6 種類の抗がん剤（Temozolomide, Nimustine, Cisplatin, Etoposide, Mercaptopurine, Methotrexate）の神経細胞毒性を、細胞内 ATP 量を指標とした細胞生存率と抗がん剤暴露後の hiPSC-Neuron の割合の指標となる ELAVL3/4 陽性率を用いて評価を行い、各抗がん剤の神経毒性プロファイルを明らかにし、hiPSC-Neuron を用いた神経毒性評価法の有用性を明らかにした。

開発した hiPSC-Neuron 作製法の再現性と頑健性の検証のため、試験用標準 hiPSC-NSPC とその分化誘導プロトコールを作製し、9 施設の研究開発協力者の協力のもと多施設間バリデーション研究を実施した。各施設で培養された hiPSC-NSPC とその終末分化培養後の hiPSC-Neuron について、遺伝子発現解析を実施した結果、施設間で同様の遺伝子発現パターンを示すことが確認され、神経細胞の種類としては VGLUT2 陽性グルタミン酸神経細胞が多くを占め、神経細胞の成熟度に関しては、シナプスマーカーである Synaptophysin の十分な発現上昇を確認することができ、作製した試験用標準 hiPSC-NSPC と分化誘導プロトコールを用いた hiPSC-Neuron 作製技術の再現性と頑健性を確認することに成功した。

令和元年度　国立研究開発法人日本医療研究開発機構　委託研究開発

事業名	再生医療実用化研究事業
研究開発課題名	脊髄再生治療に付随するリハビリテーション治療の構築に関する研究
研究開発担当者 所属 役職 氏名	臨床研究センター　先進医療研究開発部 部長　金村　米博

研究開発の目的及び内容

脊髄損傷患者への新規治療法の開発を目的とし、慶應義塾大学病院において亜急性期脊髄損傷患者に iPS 細胞由来神経前駆細胞を移植する臨床研究のために、iPS 細胞由来神経前駆細胞を製造する。

当該年度における研究開発項目、マイルストーン及び研究開発方法

2019 年度は臨床研究用 iPS 細胞由来神経前駆細胞の製造および品質試験を実施する。

研究開発項目１：亜急性期脊髄損傷に対する iPS 細胞由来神経前駆細胞移植の臨床研究

臨床試験計画に基づき、iPS 細胞由来神経前駆細胞を製造し、品質評価を実施する。

マイルストーン：iPS 細胞由来神経前駆細胞の製造を完了する。

成果の概要

臨床研究「亜急性期脊髄損傷に対する iPS 細胞由来神経前駆細胞を用いた再生医療」に関しては、独立行政法人国立病院機構大阪医療センターにおいて臨床研究用 iPS 細胞由来神経前駆細胞の製造および品質評価試験を実施した。また、神戸医療産業都市推進機構および慶應義塾大学において、免疫不全マウスを利用した臨床研究用細胞安全性評価試験を開始した。並行して、慶應義塾大学病院および村山医療センターにおいて、院内の環境整備、臨床研究用ホームページの開設、理学療法士・看護師の脊髄損傷専門治療施設における研修等、臨床研究の開始にむけた具体的な準備を実施した。加えて、再生医療法施行規則の改正に基づき、慶應義塾特定認定再生医療等委員会および厚生労働省に臨床研究計画の修正申請を行い、承認を得た。

上記と並行し、脊髄損傷に対するリハビリテーション治療プロトコール、およびリハビリテーション治療効果の客観的・定量的測定法の検討を実施した。ここでは、各機関で引き続き患者データ収集等の検討を継続した。またこれらの進捗に関する情報共有を行い、『新規リハビリテーション治療方法に関するプロトコール草案』および『新規リハビリテーション治療効果の客観的測定法に関するプロトコール草案』の作成を完了した。加えて、リハビリテーションの阻害因子となりうる因子（起立性低血圧・痙性等）に関する本邦の現状を把握するべく、全国の急性期・回復期病院の医師・セラピストを対象にアンケート調査を開始した。また、種々のリハビリテーション治療の訓練量（実施時間）について脊髄損傷専門治療施設における現状を把握するため、北海道せき損センターと総合せき損センターで共通のアプリケーションを使用して、患者データの収集を開始した。

令和元年度　国立研究開発法人日本医療研究開発機構　委託研究開発

事業名	革新的がん医療実用化研究事業
研究開発課題名	小児脳腫瘍に対する多施設共同研究による治療開発
分担研究開発課題名 （実施内容）	遺伝子解析
研究開発担当者 所属 役職 氏名	臨床研究センター　先進医療研究開発部 部長　金村　米博

研究開発の目的及び内容

観察研究を含む臨床試験への症例登録に際し、分子分類に必要な遺伝子解析を行い、予後などの臨床的特徴との関連を検討する。特に、髄芽腫における包括的な分子分類に基づく前方視的予後分類は、世界に類を見ないものである。

当該年度における研究開発項目、マイルストーン及び研究開発方法

前研究で行ってきた分子分類を継続実施し、その結果を年度内に公表する。また、当該年度に開始される髄芽腫を対象とした臨床試験に必要な分子分類がプロトコール治療開始までに実施可能か検証する。

探索的遺伝子解析

目標：基本的な診断で変異が検出されなかった症例や再発、難治が予測される症例に対して何らかの遺伝学的背景や治療ターゲットを同定することを目的に、個々の症例に応じて次世代シークエンスやゲノムワイドメチル化解析などを行う。

研究成果

（髄芽腫）

平成 29 年度：中央病理診断された髄芽腫検体を受け入れ、遺伝子発現解析法を用いた分子亜群分類と DNA シークエンス法を用いたドライバー遺伝子変異検索（CTNNB1, TP53, TERT プロモータ）を行う中央分子診断を実施した。

平成 30 年度：前年度に継続して、髄芽腫の中央分診断を実施した。また DNA メチル化アレイを用いた分子亜群法、マイクロアレイ法を用いた体細胞コピー数解析法を用いた分子診断の実現可能性を検討した。

令和元年度：平成 29－30 年度に引き続き中央分診断を実施すると同時に、現在までのデータと臨床情報との関連性との統合解析を実施した。

【様式８　別添】

課題管理番号：19hk0402011j0001

2019 年度医療研究開発推進事業費補助金
成果報告書

I. 基本情報（公開）

事業名		次世代医療機器連携拠点整備等事業
補助事業課題名		全医療職ニーズ/シーズ収集をワンストップで実現する次世代医療機器連携拠点
補助事業代表者	機関名	独立行政法人国立病院機構大阪医療センター
	所属	臨床研究センター　先進医療研究開発部
	役職	部長
	氏名	金村　米博
実施期間		2019 年 9 月 5 日　～　2020 年 3 月 31 日

II. 成果の概要（公開）

拠点事業として、①医療概論教育講習会/医工連携研究研修会のカリキュラム作製、②ユーザー技術評価システムの構築として、個別技術評価会［5 製品、参加企業 5 社、参加者総数：44 名（内医療従事者評価者 29 名）］、③医療現場ニーズ/シーズ調査見学会［3 回（4 部門見学）、参加者総数：53 名（産業界参加者：29 名、院内対応医療従事者：17 名）］、④医療現場発ニーズ/シーズマッチング交流フォーラム開催［初回：62 社・団体、123 人、2 回目：128 社・機関、173 人］を実施し、合計でのべ 393 名（産業界参加者 249 人、院内医療従事者 90 人を含む）が参加した。また、交流フォーラムで提案した院内ニーズに対して、のべ 46 社と合計 46 回のニーズ/シーズマッチング個別面談を実施した。体制整備として、次世代医療機器・医療システム開発ワーキンググループ組織構築（連携コーディネーター、研究開発コーディネーター配置）を行い、定例ワーキンググループ会議の開催と院内コメディカル 6 部門（参加者 49 名）との意見交換会を実施し、事業実施体制を構築した。ルール策定として、①「大阪医療センター共同研究取扱規程」、「秘密保持契約書（NDA）」、「共同研究契約書」、の作製・整備、試験的運用の開始、②「知的財産権取扱に関する規程」、「知的財産権取扱に関する覚書」に関する国立病院機構関連規程との整合性調整、③個人情報保護関連規程、患者安全性確保関連規程、感染防止関連規程の策定方針の検討を実施した。拠点外連携として、大阪商工会議所との連携体制構築、国立病院機構ネットワークおよび他の次世代医療機器連携拠点との連携体制構築に向けた調整開始、国際連携体制構築に向けた情報収集体制の構築を実施した。その他として、拠点ホームページの開設並びに知財研修プログラムの構築を開始した。

事業名	革新的先端研究開発支援事業
研究開発課題名	細胞−基質間の力を基盤とした細胞移動と神経回路形成機構の解明およびその破綻による病態の解析
分担研究開発課題名	L1 症候群発症および悪性グリオーマ浸潤に関与するメカノバイオロジーの分子病態解明
研究開発担当者 所属 役職 氏名	臨床研究センター　先進医療研究開発部 部長　金村　米博

当該年度における研究開発項目、マイルストーン

(1) L1 症候群患者由来神経細胞のメカノバイオロジー機構障害の解明

【研究内容】

前年度に引き続き L1-CAM 変異を有する L1 症候群患者由来細胞株を、異なる特性を有する各種細胞外基質上で培養し、単一細胞レベルでの細胞挙動をタイムラプス画像として取得し、L1-CAM 遺伝子変異の遺伝型と細胞遊走障害度、軸索ガイダンス障害等との関連性を解析し、L1-CAM 変異を有する L1 症候群患者由来細胞株における Haptotaxis、Durotaxis、Chemotaxis 等の各成分の障害程度を評価する。

【マイルストーン】

L1-CAM 遺伝子変異細胞におけるメカノバイオロジー機構の障害に関与する分子メカニズムを探索し、明らかにする。

【マイルストーンの達成状況】

L1CAM 遺伝子変異が Haptotaxis に影響を及ぼす細胞外基質を同定し、メカノバイオロジー機構の障害度を探索する実験系が確立できたため、マイルストーンは達成された。

(2)　悪性グリオーマ細胞のメカノバイオロジー機構特性の解明

【研究内容】

前年度までに樹立してバンク化した L1-CAM 高発現悪性グリオーマ患者由来初代細胞株を、前項同様に異なる特性を有する各種細胞外基質上で培養し、単一細胞レベルでの細胞挙動をタイムラプス画像として取得し、L1-CAM 遺伝子発現様式と細胞遊走障害度との関連性を解析し、L1-CAM 高発現初代グリオーマ培養細胞における Haptotaxis、Durotaxis の各成分の障害程度を評価する。

【マイルストーン】

悪性グリオーマ患者由来初代細胞株の運動におけるメカノバイオロジー機構の障害に関与する分子メカニズムを探索し、明らかにする。

【マイルストーンの達成状況】

Haptotaxis において、悪性グリオーマ患者由来初代細胞株特異的メカニズムの存在を明らかとすることができたため、マイルストーンは達成された。

令和元年度　国立研究開発法人日本医療研究開発機構　委託研究開発

事業名	再生医療実現拠点ネットワークプログラム 疾患・組織別実用化研究拠点（拠点A）
研究開発課題名	iPS 細胞由来神経前駆細胞を用いた脊髄損傷・脳梗塞の再生医療
研究開発担当者 所属 役職 氏名	臨床研究センター　先進医療研究開発部 部長　金村　米博

研究開発の目的及び内容

・亜急性期脳梗塞に対する臨床研究を開始

・再生医療用 iPS 細胞由来神経前駆細胞ストックを用いた亜急性期脳梗塞患者に対する臨床研究の開始

再生医療用 iPS 細胞由来神経前駆細胞ストックの新たな適応拡大として、脳梗塞に対する細胞移植療法の安全性を検証し、亜急性期脳梗塞患者に対する細胞移植療法の臨床研究プロトコールを確立させる。2019 年度は 2018 年度に引き続き、げっ歯類脳梗塞モデルを用いて iPS 細胞由来神経前駆細胞移植療法の神経機能改善効果と長期安全性を検証し、さらに脳梗塞治療用ヒト iPS 細胞由来神経前駆細胞ストックの製造・品質管理法の修正を行う。

成果の概要

げっ歯類脳梗塞モデルに移植された iPS 細胞由来神経前駆細胞（iPS-NPC）移植療法の神経機能改善効果および長期安全性の検証として、中大脳動脈 120 分閉塞によって作製したラット脳梗塞（MCAO）モデルに対して、亜急性期（梗塞作製後 7 日目）及び急性期（梗塞作製後 2 日目）に、脊髄損傷治療で使用する細胞と同一規格のヒト iPS-NPC の定位的脳内移植を行い、移植後 12 週目に摘出された脳標本を用いて病理組織学的評価を実施した。その結果、STEM121 免疫染色を用いたヒト iPS-NPC 由来神経突起の分布評価においては、移植 iPS-NPC 由来神経突起が移植部周囲から対側半球に放射されることが確認され、移植ヒト細胞におけるプレシナプス分子の発現と、移植細胞とホストラット細胞間でのシナプス形成が確認された。以上の結果から、移植細胞とホスト神経細胞間のシナプス形成を含む細胞置換効果が、ヒト iPS-NPC 移植による神経機能回復に貢献すると考えられ、亜急性期移植の長期有用性の POC 取得と、安全性の検証を達成した。

慢性期移植の有用性の評価として、ラット脳梗塞（MCAO）モデルを用いて、梗塞作製後 9 週時点の慢性期に脊髄損傷治療で使用する細胞と同一規格のヒト iPS-NPC の定位的脳内移植を行い、その神経機能回復効果と移植細胞の生着率評価を実施した。その結果、ヒト iPS-NPC 移植による慢性期脳梗塞の神経機能の有意な改善と、移植細胞のホスト神経組織内での生着が確認され、慢性期移植におけるヒト iPS-NPC の神経機能回復に対する有用性の確認に成功した。

脳梗塞治療用ヒト iPS-NPC ストックの試験製造の実施として、脊髄損傷治療用ヒト iPS-NPC の製造工程における DNA メチル化プロファイル特性の解析、最終投与液作製で実施する DAPT 処理がヒト iPS-NPC の遺伝子発現に及ぼす影響の RNA シークエンス法を用いた解析、を各々実施し、最終製品の更に詳細な分子生物学的品質特性の評価を実施した。その結果、現行の脊髄損傷治療用 iPS-NPC の詳細な品質特性とその安定性を明らかにすると同時に、単一細胞遺伝子発現解析等の品質試験結果を最終製品の品質評価に取り入れた形での、脳梗塞治療用細胞ヒト iPS-NPC ストックとしての再構築の方向性を定めた。

様　式　Ｆ－７－１

科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）実施状況報告書（研究実施状況報告書）（令和元年度）

機関番号	８４４１４

所属研究機関名称		独立行政法人国立病院機構大阪医療センター（臨床研究センター）
研究代表者	部局	先進医療研究開発部
	職	部長
	氏名	金村　米博

１．研究種目名　基盤研究(C)(一般)　　２．課題番号　18K08958

３．研究課題名　ヒト神経細胞の低酸素・虚血ストレス障害発生メカニズム解明と新規治療法開発

４．補助事業期間　平成３０年度～令和２年度

５．研究実績の概要

低酸素環境がヒトiPS細胞由来神経系細胞に及ぼす影響を評価するため、前年度に開発を実施した気相中酸素濃度モニタリング培養法をさらに改良し、今年度は培地中に含まれる溶存酸素濃度を経時的に取得しながらリアルタイムに細胞の生死を判定し得る、溶存酸素濃度モニタリング生細胞ライブイメージング解析培養法を構築し、ヒトiPS細胞由来神経前駆細胞(iPS-NPC)の低酸素耐性能を評価した。
ヒトiPS細胞（1210B2株）からdual SMAD法を用いて神経分化誘導させた後、neurosphere法で増幅培養を行って作製したヒトiPS-NPCを接着培養に移行させたのち、脱酸素剤を用いた閉鎖培養系にて24時間連続培養を実施し、その培養経過中の溶存酸素濃度とPI染色法を用いた細胞生死判定の連続モニタリングを実施した。その結果、溶存酸素濃度が0.1%に到達するまでの過程においてはヒトiPS-NPCの細胞死の誘導はわずかであり、溶存酸素濃度が0.1%以下の超低酸素状態に到達後も、ヒトiPS-NPCの細胞死誘導はわずかで多くの細胞は生存状態を維持し、超低酸素状態が8時間以上経過した時点から、急速にその細胞死が誘発され、超低酸素状態が20時間経過した時点では大多数の細胞が細胞死に至る経過を取ることが明らかになった。
以上の結果から、ヒトiPS-NPCは超低酸素状態に対して、一定期間は十分な耐性を示し、その後、急激に細胞死が誘発される特性を有することが明らかになり、ヒトiPS-NPCの低酸素耐性に関する重要な知見を得ることに成功した。また、新たに開発した溶存酸素濃度モニタリング生細胞ライブイメージング解析培養法は、ヒトiPS細胞由来神経系細胞の低酸素環境下での細胞特性評価に有用な評価系となり得ることが示唆された。

６．キーワード

ヒト神経系細胞　ヒトiPS細胞　低酸素培養　虚血ストレス

７．現在までの進捗状況

区分　(2) おおむね順調に進展している。

理由
本年度は、新たに開発した、より厳密な低酸素培養下での生細胞ライブイメージング解析培養法を用いて、ヒトiPS-NPCの低酸素耐性能に関して重要な知見を得ることに成功した。今回開発した評価系は、他のヒトiPS細胞由来神経系細胞の低酸素耐性能評価にも同様に使用可能な評価系であり、本研究の目的の1つであるヒトiPS細胞由来神経系細胞の低酸素・虚血ストレス耐性能評価系を確立できたと評価する。また、ヒトiPS-NPCに関しては、具体的な虚血耐性時間に関する知見を得ることに成功した。研究全体としては、ほぼ予定通りの進捗であったと判断される。

８．今後の研究の推進方策

最終年度は、今年度開発した溶存酸素濃度モニタリング生細胞ライブイメージング解析培養法を駆使して、各種ヒトiPS細胞由来神経系細胞の低酸素耐性能に関する特性を明らかにすると同時に、それに関与する分子メカニズムの同定を実施したいと考える。更に、各細胞の低酸素耐性時間を延長させる効果を有する低分子化合物の同定を実施したいと考える。

９．次年度使用が生じた理由と使用計画

旅費において予定より支出が少なく済み、次年度使用額が生じた。
研究に必要な細胞培養関連、遺伝子解析関連の試薬・資材等の消耗品購入のための物品費、遠方の研究者との打ち合わせ・会議等に関わる国内旅費、国際学会での情報収集・成果発表のための外国旅費、および論文作成に関わるその他経費を計上した。これらは研究を円滑に実施し、かつ研究成果を世界に発信するために必要なものと考え、妥当な範囲内のものと考える。

１０．研究発表（令和元年度の研究成果）

〔雑誌論文〕　計1件（うち査読付論文　1件／うち国際共著　0件／うちオープンアクセス　1件）

１．著者名 Fukusumi Hayato、Handa Yukako、Shofuda Tomoko、Kanemura Yonehiro	４．巻 140
２．論文標題 Evaluation of the susceptibility of neurons and neural stem/progenitor cells derived from human induced pluripotent stem cells to anticancer drugs	５．発行年 2019年
３．雑誌名 Journal of Pharmacological Sciences	６．最初と最後の頁 331～336
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jphs.2019.08.002	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 －

〔学会発表〕　計3件（うち招待講演　0件／うち国際学会　0件）

１．発表者名 金村米博、正札智子、福角勇人、兼松大介、山本篤世、勝間亜沙子、隅田美穂、山口 亮、峯 裕、中村雅也、岡野 栄之
２．発表標題 中枢神経領域での再生医療【総合討論あり】
３．学会等名 一般社団法人日本脳神経外科学会第78回学術総会
４．発表年 2019年

１．発表者名 福角勇人、半田有佳子、正札智子、金村米博
２．発表標題 ヒトiPS 細胞由来分化神経細胞の抗がん剤感受性評価
３．学会等名 第2回日本再生医療とリハビリテーション学会学術大会
４．発表年 2019年

１．発表者名 東郷一行、福角勇人、正札智子、馬場孝輔、望月秀樹、金村米博
２．発表標題 ヒトiPS細胞由来神経前駆細胞の長期分化誘導法の検討
３．学会等名 第2回日本再生医療とリハビリテーション学会学術大会
４．発表年 2019年

〔図書〕　計0件

１１．研究成果による産業財産権の出願・取得状況

計0件（うち出願0件／うち取得0件）

１２．科研費を使用して開催した国際研究集会

計0件

１３．本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

―

１４．備考

―

分子医療研究室

室長　金村米博

【概要】

分子医療研究室では各種遺伝子検査を用いた悪性脳腫瘍、難治性脳形成障害症等の難治性神経疾患の分子診断技術の開発と、分子診断結果を用いた病態解析研究、および新規治療法開発を実施しています。

【主な研究テーマ】

１．悪性脳腫瘍の分子遺伝学的解析

悪性グリオーマを対象として、関西地域を中心とした 60 以上の医療機関で構成される「関西中枢神経腫瘍分子診断ネットワーク」を主宰し、脳腫瘍検体レジストリーを行い、WHO 分類に基づく中央遺伝子診断の実施と、大規模症例を用いた悪性グリオーマの分子遺伝学的特性解析を実施しています。また、小児悪性脳腫瘍の中で最も頻度の高い腫瘍の一つである髄芽腫に関して、「日本小児がん研究グループ（JCCG)」に参加し、全国レベルで収集された髄芽腫標本の中央分子診断を実施しています。

２．難治性脳形成障害症の分子遺伝学的解析

L1CAM 変異で発症する X 連鎖性遺伝性水頭症を中心に、各種難治性脳形成障害症患者の臨床情報、画像情報、患者由来生体試料（組織・細胞・DNA）を収集し、次世代シークエンサーを駆使した遺伝子解析研究を実施すると同時に、患者由来試料から分離した線維芽細胞、神経幹細胞、間葉系細胞（臍帯由来)、血液細胞の特性解析を行い、並行してそれら細胞から疾患 iPS 細胞の樹立を実施し、その特性解析を実施しています。

【2019 年度 研究業績発表】

A-0

Sasaki A, Hirato J, Hirose T, Fukuoka K, Kanemura Y, Hashimoto N, Kodama Y, Ichimura K, Sakamoto H, Nishikawa R: Review of ependymomas: assessment of consensus in pathological diagnosis and correlations with genetic profiles and outcome. 「Brain Tumor Pathol」36(2):92-101、2019 年 4 月

Kato K, Miya F, Hamada N, Negishi Y, Narumi-Kishimoto Y, Ozawa H, Ito H, Hori I,

Hattori A, Okamoto N, Kato M, Tsunoda T, Kanemura Y, Kosaki K, Takahashi Y, Nagata KI, Saitoh S: MYCN de novo gain-of-function mutation in a patient with a novel megalencephaly syndrome. 「J Med Genet」56(6):388-395、2019 年 6 月

Umehara T, Arita H, Yoshioka E, Shofuda T, Kanematsu D, Kinoshita M, Kodama Y, Mano M, Kagawa N, Fujimoto Y, Okita Y, Nonaka M, Nakajo K, Uda T, Tsuyuguchi N, Fukai J, Fujita K, Sakamoto D, Mori K, Kishima H, Kanemura Y: Distribution differences in prognostic copy number alteration profiles in IDH-wild-type glioblastoma cause survival discrepancies across cohorts. 「Acta Neuropathol Commun」7(1):99、2019 年 6 月

Kimura Y, Shofuda T, Higuchi Y, Nagamori I, Oda M, Nakamori M, Onodera M, Kanematsu D, Yamamoto A, Katsuma A, Suemizu H, Nakano T, Kanemura Y, Mochizuki H: Human Genomic Safe Harbors and the Suicide Gene-Based Safeguard System for iPSC-Based Cell Therapy. 「Stem Cells Transl Med」8(7):627-638、2019 年 7 月

Kofuji S, Hirayama A, Eberhardt AO, Kawaguchi R, Sugiura Y, Sampetrean O, Ikeda Y, Warren M, Sakamoto N, Kitahara S, Yoshino H, Yamashita D, Sumita K, Wolfe K, Lange L, Ikeda S, Shimada H, Minami N, Malhotra A, Morioka S, Ban Y, Asano M, Flanary VL, Ramkissoon A, Chow LML, Kiyokawa J, Mashimo T, Lucey G, Mareninov S, Ozawa T, Onishi N, Okumura K, Terakawa J, Daikoku T, Wise-Draper T, Majd N, Kofuji K, Sasaki M, Mori M, Kanemura Y, Smith EP, Anastasiou D, Wakimoto H, Holland EC, Yong WH, Horbinski C, Nakano I, DeBerardinis RJ, Bachoo RM, Mischel PS, Yasui W, Suematsu M, Saya H, Soga T, Grummt I, Bierhoff H, Sasaki AT: IMP dehydrogenase-2 drives aberrant nucleolar activity and promotes tumorigenesis in glioblastoma. 「Nat Cell Biol」21(8):1003-1014、2019 年 8 月

Fukusumi H, Handa Y, Shofuda T, Kanemura Y: Evaluation of the susceptibility of neurons and neural stem/progenitor cells derived from human induced pluripotent stem cells to anticancer drugs. 「J Pharmacol Sci」140(4):331-336、2019 年 8 月

Hirata T, Kinoshita M, Tamari K, Seo Y, Suzuki O, Wakai N, Achiha T, Umehara T, Arita H, Kagawa N, Kanemura Y, Shimosegawa E, Hashimoto N, Hatazawa J, Kishima

H, Teshima T, Ogawa K: 11C-methionine-18F-FDG dual-PET-tracer-based target delineation of malignant glioma: evaluation of its geometrical and clinical features for planning radiation therapy. 「J Neurosurg」131(3):676-686、2019 年 9 月

Sasaki T, Kinoshita M, Fujita K, Fukai J, Hayashi N, Uematsu Y, Okita Y, Nonaka M, Moriuchi S, Uda T, Tsuyuguchi N, Arita H, Mori K, Ishibashi K, Takano K, Nishida N, Shofuda T, Yoshioka E, Kanematsu D, Kodama Y, Mano M, Nakao N, Kanemura Y: Radiomics and MGMT promoter methylation for prognostication of newly diagnosed glioblastoma. 「Sci Rep」9(1):14435、2019 年 10 月

Ozaki T, Kinoshita M, Arita H, Kagawa N, Fujimoto Y, Kanemura Y, Sakai M, Watanabe Y, Nakanishi K, Shimosegawa E, Hatazawa J, Kishima H: Validation of magnetic resonance imaging-based automatic high-grade glioma segmentation accuracy via (11)C-methionine positron emission tomography. 「Oncol Lett」18(4):4074-4081、2019 年 10 月

Takami H, Fukuoka K, Fukushima S, Nakamura T, Mukasa A, Saito N, Yanagisawa T, Nakamura H, Sugiyama K, Kanamori M, Tominaga T, Maehara T, Nakada M, Kanemura Y, Asai A, Takeshima H, Hirose Y, Iuchi T, Nagane M, Yoshimoto K, Matsumura A, Kurozumi K, Nakase H, Sakai K, Tokuyama T, Shibui S, Nakazato Y, Narita Y, Nishikawa R, Matsutani M, Ichimura K: Integrated clinical, histopathological, and molecular data analysis of 190 central nervous system germ cell tumors from the iGCT Consortium. 「Neuro Oncol」21(12):1565-1577、2019 年 12 月

Fukuma R, Yanagisawa T, Kinoshita M, Shinozaki T, Arita H, Kawaguchi A, Takahashi M, Narita Y, Terakawa Y, Tsuyuguchi N, Okita Y, Nonaka M, Moriuchi S, Takagaki M, Fujimoto Y, Fukai J, Izumoto S, Ishibashi K, Nakajima Y, Shofuda T, Kanematsu D, Yoshioka E, Kodama Y, Mano M, Mori K, Ichimura K, Kanemura Y, Kishima H: Prediction of IDH and TERT promoter mutations in low-grade glioma from magnetic resonance images using a convolutional neural network. 「Sci Rep」9(1):20311、2019 年 12 月

Yotsumoto Y, Harada A, Tsugawa J, Ikura Y, Utsunomiya H, Miyatake S, Matsumoto N, Kanemura Y, Hashimoto-Tamaoki T: Infantile macrocephaly and multiple subcutaneous

lipomas diagnosed with PTEN hamartoma tumor syndrome. 「Mol Clin Oncol」12:329-335、2020 年 1 月

Yamaki T, Shibahra I, Matsuda KI, Kanemura Y, Konta T, Kanamori M, Yamakawa M, Tominaga T, Sonoda Y. Relationships between recurrence patterns and subventricular zone involvement or CD133 expression in glioblastoma. 「J Neurooncol」146(3):489-499、2020 年 2 月

Aoki T, Kishimoto H, Hirato J, Kanemura Y, Mori M, Arakawa Y, Kurihara J, Oguma E, Koh K: A 21-Month-Old Boy with One-Month History of Vomiting. 「Brain Pathol」30(2):425-426、2020 年 3 月

A-3

金村米博：先天性奇形の遺伝子診断の意義.「脳神経外科　周術期管理のすべて第 5 版」松谷雅生、田村 晃、藤巻高光、森田明夫 編集、P. 517-536、株式会社メジカルビュー社、2019 年 5 月 30 日

A-4

木下 学、金村米博、成田善孝：神経膠腫の radiomics－これまでの進歩とこれからの課題－.「臨床画像」35(6):718-722、2019 年 6 月

B-2

Kanemura Y, Fukusumi H, Handa Y, Shofuda T: Evaluation of the susceptibility of neurons derived from human induced pluripotent stem cells to anticancer drugs for CNS tumors. 2019 SNO Annual Meeting, Phoenix, Arizona, US, 2019 年 11 月 22 日

Umehara T, Arita H, Yoshioka E, Shofuda T, Kinoshita M, Kodama Y, Kagawa N, Okita Y, Nonaka M, Uda T, Fukai J, Sakamoto D, Mori K, Kishima H, Kanemura Y: A combination of MGMT methylation and NFKBIA copy number alteration refines prognostication of IDH-wt glioblastomas. 2019 SNO Annual Meeting, Phoenix, Arizona, US, 2019 年 11 月 22 日

Kinoshita M, Uchikoshi M, Tateishi S, Miyazaki S, Sakai M, Ozaki T, Asai K, Fujita Y, Matsuhashi T, Kanemura Y, Shimosegawa E, Hatazawa J, Nakatsuka S, Kishima H,

Nakanishi K: T1- and T2-relaxometry for tissue cell density quantification in glioma imaging: exploratory study via 11C-methionine PET and validation via stereotactic tissue sampling. 2019 SNO Annual Meeting, Phoenix, Arizona, US, 2019 年 11 月 23 日

Arita H, Matsushita Y, Ohno M, Miyake Y, Saito K, Tanaka S, Nakamura T, Tamura K, Higuchi F, Sandika E, Sabit H, Hattori Y, Yamaguchi S, Okita Y, Sakamoto D, Fukai J, Uda T, Hata N, Shofuda T, Sasayama T, Mori K, Kurozumi K, Kanamori M, Sasaki H, Kishima H, Kanemura Y, Nakada M, Sonoda Y, Nagane M, Ueki K, Nishikawa R, Narita Y, Ichimura K: Prognostic role of TERT promoter mutations improves the stratification of IDH-mutated lower grade glioma. 2019 SNO Annual Meeting, Phoenix, Arizona, US, 2019 年 11 月 23 日

Mori K, Kumagai T, Kobayashi M, Iwata T, Nakagawa K, Kudo A, Toyota S, Kanemura Y, Taki T: Treatments for recurrent malignant gliomas and their prognosis. 2019 SNO Annual Meeting, Phoenix, Arizona, US, 2019 年 11 月 23 日

Kijima N, Kanematsu D, Shofuda T, Nonaka M, Iwata R, Fukai J, Inoue A, Sasayama T, Tsuyuguchi N, Kawashima T, Higuchi Y, Suemizu H, Mori K, Kishima H, Kanemura Y: Characterization of patient-derived primary cell lines and xenografts for glioblastoma. 2019 SNO Annual Meeting, Phoenix, Arizona, US, 2019 年 11 月 23 日

B-3

金村米博：臨床医にとっての WHO2016 分子病理診断アップデートー小児脳腫瘍。39 回日本脳神経外科コングレス総会、横浜市、2019 年 5 月 18 日

金村米博、正札智子、福角勇人、兼松大介、隅田美穂、吉岡絵麻、山本篤世、半田有佳子、勝間亜沙子、高田 愛、中村雅也、岡野栄之：神経再生治療に用いる iPS 細胞由来神経前駆細胞の製造・品質管理法。本組織培養学会第 92 回大会、東京都千代田区、2019 年 7 月 6 日

金村米博：髄芽腫の分子診断体制の構築：国内症例の特徴と今後の方向性。39 回日本小児病理研究会学術集会、東京都世田谷区、2019 年 9 月 7 日

金村米博、正札智子、福角勇人、兼松大介、山本篤世、勝間亜沙子、隅田美穂、

山口 亮、峯 裕、中村雅也、岡野栄之：中枢神経領域での再生医療【総合討論あり】。般社団法人日本脳神経外科学会第 78 回学術総会、大阪市、2019 年 10 月 10 日

藤中俊之、高野浩司、木谷知樹、館 哲郎、村上皓紀、西本渓佑、山﨑弘輝、金村米博、中島 伸：大型脳動脈瘤に対する Flow diverter を用いた血管内治療成績。一般社団法人日本脳神経外科学会第 78 回学術総会、大阪市、2019 年 10 月 10 日

木下 学、尾崎友彦、有田英之、香川尚己、金村米博、藤本康倫、酒井美緒、渡邉嘉之、中西克之、下瀬川恵久、畑澤 順、貴島晴彦：メチオニン PET から見た MRI での悪性神経膠腫の病変自動抽出技術の検証.。37 回日本脳腫瘍学会学術集会、石川県七尾市、2019 年 12 月 2 日

有田英之、大野 誠、中村大志、三宅勇平、斉藤邦昭、田村 郁、田中將太、沖田典子、深井順也、宇田武弘、阪本大輔、秦 暢宏、黒住和彦、山口 秀、金森政之、篠山隆司、佐々木光、井内俊彦、金村米博、園田順彦、中田光俊、植木敬介、口羽 文、成田善孝、市村幸一：IDH 変異型腫瘍における TERT 変異の分子マーカーとしての意義の検討。37 回日本脳腫瘍学会学術集会、石川県七尾市、2019 年 12 月 3 日

佐々木惇、平戸純子、井上 健、金村米博、児玉良典、市村幸一、坂本博昭、西川亮：髄芽腫の病理学的再検討：JPMNG の病理中央診断に基づいて。37 回日本脳腫瘍学会学術集会、石川県七尾市、2019 年 12 月 3 日

B-4

館 哲郎、藤中俊之、西本渓佑、山﨑弘輝、村上皓紀、木谷知樹、高野浩司、金村米博、中島 伸：症候性内頚動脈瘤に対する Pipeline Embolization Device の治療成績。社団法人日本脳神経外科学会第 78 回学術総会、大阪市、2019 年 10 月 9 日

村上皓紀、西本渓佑、山﨑弘輝、館 哲郎、木谷知樹、高野浩司、金村米博、中島伸、藤中俊之：外傷に対する減圧開頭術後に水頭症を発症した症例の検討。社団法人日本脳神経外科学会第 78 回学術総会、大阪市、2019 年 10 月 10 日

木下 学、打越将人、立石宗一郎、宮崎将平、酒井美緒、尾崎友彦、浅井克則、藤

田祐也、松橋崇寛、金村米博、下瀬川恵久、畑澤 順、中塚伸一、中西克之、貴島晴彦：定量的 MRI による神経膠腫非造影病変の可視化技術の開発～メチオニン PET による探索と定位的組織採取による検証～。般社団法人日本脳神経外科学会第 78 回学術総会、大阪市、2019 年 10 月 11 日

高野浩司、西本渓佑、山﨑弘輝、村上皓紀、館 哲郎、木谷知樹、金村米博、中島伸、桝田智仁、来住知美、廣田和之、上地隆史、渡邊 大、西田恭治、上平朝子、藤中俊之：HIV 陽性患者の中枢神経病変-脳生検術の必要性-。般社団法人日本脳神経外科学会第 78 回学術総会、大阪市、2019 年 10 月 11 日

梅原 徹、有田英之、吉岡絵麻、正札智子、木下 学、児玉良典、香川尚己、沖田典子、埜中正博、宇田武弘、深井順也、藤田浩二、阪本大輔、森 鑑二、貴島晴彦、金村米博：初発 IDH 野生型膠芽腫における NFKBIA 欠失の臨床的意義の検討。般社団法人日本脳神経外科学会第 78 回学術総会、大阪市、2019 年 10 月 11 日

深井順也、有田英之、梅原 徹、吉岡絵麻、正札智子、児玉良典、木下 学、沖田典子、埜中正博、宇田武弘、阪本大輔、上松右二、中尾直之、森 艦二、金村米博：高齢者膠芽腫の分子病理と生命予後：関西ネットワークと TCGA のデータ解析。般社団法人日本脳神経外科学会第 78 回学術総会、大阪市、2019 年 10 月 11 日

森 鑑二、熊谷哲也、小林真紀、岩田貴光、中河寛治、工藤 輝、豊田真吾、金村米博、瀧 琢有：悪性神経膠腫再発時における治療と予後。般社団法人日本脳神経外科学会第 78 回学術総会、大阪市、2019 年 10 月 11 日

木谷知樹、西本渓佑、山﨑弘輝、村上皓紀、館 哲郎、高野浩司、金村米博、中島伸、藤中俊之：脳膿瘍の手術治療戦略と再発および予後に関する検討。般社団法人日本脳神経外科学会第 78 回学術総会、大阪市、2019 年 10 月 11 日

石橋謙一、下本地航、井上 健、山崎夏維、原 純一、金村米博、山中一浩、岩井謙育：ヒストン H3 K27M・G34R 変異を有する神経膠腫に対する集学的治療。般社団法人日本脳神経外科学会第 78 回学術総会、大阪市、2019 年 10 月 11 日

木嶋教行、兼松大介、正札智子、埜中正博、岩田亮一、深井順也、井上明宏、篠山隆司、露口尚弘、川嶋俊幸、樋口裕一郎、末水洋志、森 鑑二、貴島晴彦、金村

米博:グリオブラストーマ初代培養確立株の特性の検討と Patient derived xenograft バンク確立の試み。一般社団法人日本脳神経外科学会第 78 回学術総会、大阪市、2019 年 10 月 11 日

西川真弘、井上明宏、尾崎沙耶、松本 調、末廣 諭、矢野 元、金村米博、田中潤也、大西丘倫、國枝武治: 膠芽腫再発に関わる腫瘍幹細胞の浸潤能と増殖能-低酸素環境下でのオステオポンチンの発現と機能から-。一般社団法人日本脳神経外科学会第 78 回学術総会、大阪市、2019 年 10 月 11 日

福角勇人、半田有佳子、正札智子、金村米博：ヒト iPS 細胞由来分化神経細胞の抗がん剤感受性評価。2 回日本再生医療とリハビリテーション学会学術大会、大阪市、2019 年 11 月 2 日

東郷一行、福角勇人、正札智子、馬場孝輔、望月秀樹、金村米博：ヒト iPS 細胞由来神経前駆細胞の長期分化誘導法の検討。2 回日本再生医療とリハビリテーション学会学術大会、大阪市、2019 年 11 月 2 日

金村米博、正札智子、吉岡絵麻、兼松大介、勝間亜沙子、高田 愛、 眞能正幸、児玉良典、森 鑑二:関西中枢神経腫瘍分子診断ネットワークにおけるグリオーマ中央遺伝子診断体制構築の試み。本人類遺伝学会第 64 回大会、長崎市、2019 年 11 月 7 日

兼松大介、正札智子、吉岡絵麻、 隅田美穂、勝間亜沙子、山本篤世、半田有佳子、福角勇人、中村雅也、 岡野栄之、金村米博：ヒト iPS 細胞由来神経前駆細胞の増殖過程で発生する染色体核型異常の特徴。本人類遺伝学会第 64 回大会、長崎市、2019 年 11 月 7 日

宮 冬樹、加藤光広、齋藤伸治、岡本伸彦、金村米博、鎌谷高志、小崎健次郎、角田達彦：遺伝性疾患のエクソーム・全ゲノムシーケンスデータを対象とした AI によるトランスクリプトーム異常の予測解析。本人類遺伝学会第 64 回大会、長崎市、2019 年 11 月 7 日

森 鑑二、正札智子、眞能正幸、児玉良典、木下 学、有田英之、森内秀祐、宇田武弘、瀧 琢有、深井順也、埜中正博、石橋謙一、阪本大輔、泉本修一、西田南海

子、沖田典子、中島義和、高野浩司、橋本直哉、露口尚弘、奥田武司、阿知波孝宗、林 宣秀、出原 誠、金村米博：テモゾロミドと放射線併用治療後に再発した膠芽腫に対する治療と予後。37 回日本脳腫瘍学会学術集会、石川県七尾市、2019 年 12 月 1 日

沖田典子、正札智子、兼松大介、吉岡絵麻、児玉良典、眞能正幸、木下 学、埜中正博、藤中俊之、金村米博：Grade2、3 神経膠腫における MET-PET での IDH 変異と MGMT プロモーターメチル化率の予測。37 回日本脳腫瘍学会学術集会、石川県七尾市、2019 年 12 月 1 日

藤本健二、有田英之、山崎夏維、松下裕子、中村大志、梅原 徹、小林啓一、田村郁、田中將太、白畑充章、大谷亮平、沖田典子、木下 学、金村米博、武笠晃丈、永根基雄、植木敬介、西川 亮、小森隆司、成田善孝、市村幸一：TERT promoter mutation は IDH wildtype LGG において最も重要な予後予測因子である。第 37 回日本脳腫瘍学会学術集会、石川県七尾市、2019 年 12 月 1 日

梅原 徹、木下 学、佐々木貴浩、有田英之、吉岡絵麻、正札智子、平山龍一、木嶋教行、香川尚己、沖田典子、宇田武弘、深井順也、森 鑑二、貴島晴彦、金村米博：機械学習による画像テクスチャ解析を用いた初発膠芽腫の予後推定。第 37 回脳腫瘍学会学術集会、石川県七尾市、2019 年 12 月 2 日

木嶋教行、兼松大介、正札智子、埜中正博、岩田亮一、深井順也、井上明宏、篠山隆司、露口尚弘、川嶋俊幸、樋口裕一郎、末水洋志、森 鑑二、貴島晴彦、金村米博：関西中枢神経腫瘍分子診断ネットワークでの Patient derived xenograft バンクの現状。第 37 回日本脳腫瘍学会学術集会、石川県七尾市、2019 年 12 月 2 日

西川真弘、井上明宏、大塚祥浩、尾崎沙耶、松本 調、末廣 諭、矢野 元、金村米博、田中潤也、大西丘倫、國枝武治：CD44 高発現腫瘍幹細胞における Osteopontin の発現と機能：膠芽腫発現の鍵となる低酸素。第 37 回日本脳腫瘍学会学術集会、石川県七尾市、2019 年 12 月 2 日

牧野恭秀、荒川芳輝、吉岡絵麻、正札智子、川内 豪、丹治正大、峰晴陽平、宮本亨、金村米博：グリオーマの RAS 変異解析と臨床的特徴の検討。第 37 回日本脳腫瘍学会学術集会、石川県七尾市、2019 年 12 月 2 日

川内 豪、正札智子、吉岡絵麻、牧野恭秀、丹治正大、峰晴陽平、金村米博：京都大学における小児・AYA 世代の神経膠腫検体の遺伝子解析。第 37 回日本脳腫瘍学会学術集会、石川県七尾市、2019 年 12 月 2 日

深井順也、有田英之、梅原 徹、吉岡絵麻、正札智子、児玉良典、木下 学、沖田典子、埜中正博、宇田武弘、阪本大輔、森 艦二、金村米博：高齢者膠芽腫の分子病理と生命予後：関西ネットワークと TCGA のデータ解析。第 37 回日本脳腫瘍学会学術集会、石川県七尾市、2019 年 12 月 2 日

藤本健二、有田英之、山崎夏維、松下裕子、中村大志、梅原 徹、小林啓一、田村郁、田中將太、白畑充章、大谷亮平、沖田典子、木下 学、金村米博、武笠晃丈、永根基雄、植木敬介、西川 亮、小森隆司、成田善孝、市村幸一：TERT promoter mutation は IDH wildtype LGG において最も重要な予後予測因子である。第 37 回日本脳腫瘍学会学術集会、石川県七尾市、2019 年 12 月 2 日

高野浩司、西本渓佑、山﨑弘輝、村上皓紀、館 哲郎、木谷知樹、金村米博、中島伸、桝田智仁、来住知美、廣田和之、上地隆史、渡邊 大、西田恭治、上平朝子、藤中俊之：HIV 陽性患者における中枢神経原発悪性リンパ腫の診断と治療。第 37 回日本脳腫瘍学会学術集会、石川県七尾市、2019 年 12 月 2 日

B-6

館 哲郎、木嶋教行、村上皓紀、中川僚太、木谷知樹、高野浩司、金村米博、中島伸、藤中俊之：未破裂動脈瘤患者における多発性のう胞腎スクリーニングの有用性．Neurosurgery Kinki 2019 Spring Meeting 第 77 回日本脳神経外科学会近畿支部学術集会　第 79 回近畿脊髄外科研究会　合同開催、豊中市、2019 年 4 月 6 日

村上皓紀、館 哲郎、中川僚太、高野浩司、木谷知樹、金村米博、中島 伸、藤中俊之：血管型エーラース・ダンロス症候群に合併した内頸動脈海綿静脈洞（CCF）の 1 例．Neurosurgery Kinki 2019 Spring Meeting　第 77 回日本脳神経外科学会近畿支部学術集会　第 79 回近畿脊髄外科研究会　合同開催、豊中市、2019 年 4 月 6 日

山崎弘輝、木谷知樹、西本渓佑、村上皓紀、館 哲郎、高野浩司、金村米博、中島伸、藤中俊之：浅側頭動脈-中大脳動脈吻合部動脈瘤に対してステント併用コイル

塞栓術を施行した一例．第 78 回日本脳神経外科学会近畿支部学術集会、豊中市、2019 年 9 月 7 日

館 哲郎、藤中俊之、西本渓佑、山﨑弘輝、村上皓紀、木谷知樹、高野浩司、金村米博、中島 伸：症候性内頚動脈瘤に対する Pipeline Embolization Device の治療成績．第 78 回日本脳神経外科学会近畿支部学術集会、豊中市、2019 年 9 月 7 日

村上皓紀、西本渓佑、山﨑弘輝、館 哲郎、高野浩司、木谷知樹、金村米博、中島伸、藤中俊之：脳底動脈瘤に対してＹステント支援下にコイル塞栓術を行った 2 例．第 78 回日本脳神経外科学会近畿支部学術集会、豊中市、2019 年 9 月 7 日

西本渓佑、木谷知樹、山﨑弘輝、村上皓紀、館 哲郎、高野浩司、金村米博、中島伸、藤中俊之：両側外減圧術を必要とした重症頭部外傷に関する検討．第 78 回日本脳神経外科学会近畿支部学術集会、豊中市、2019 年 9 月 7 日

B-8

金村米博：小児脳神経外科領域における遺伝子診断．小児神経外科教育セミナー2019、新潟市、2019 年 6 月 13 日

金村米博：再生医療等で使用する特定細胞加工物の安全性確保に関して－神経再生治療に用いる iPS 細胞由来神経前駆細胞の製造・品質管理法．令和元年度滋賀医科大学再生医療等提供に係る教育・研修会、大津市、2019 年 10 月 21 日

エイズ先端医療開発室
エイズ先端医療研究部長　白阪琢磨

エイズ先端医療研究部はエイズ先端医療開発室と HIV 感染制御研究室から構成されている。

当院は薬害 HIV 裁判の和解に基づく恒久対策の一環として、平成 9 年にエイズ診療における近畿ブロックのブロック拠点病院に選定され、診療（全科対応体制）、臨床研究、教育・研修、情報発信の 4 機能を担っている。院内設置の HIV/AIDS 先端医療開発センターが関連部署と緊密な連携を取り任務を遂行している。HIV 感染症の専門的診療は感染症内科が担い、他の機能はエイズ先端医療研究部がコーディネートしている。臨床研究では厚生労働行政推進調査事業費補助金によるエイズ対策政策研究事業（令和元年度は指定研究「HIV 感染症及びその合併症の課題を克服する研究」（研究代表者　白阪琢磨）、指定研究「HIV 感染症の医療体制の整備に関する研究」（研究分担者　渡邊大））などを実施し、臨床研究の主なテーマとして HIV 感染症の病態解析や治療に関する研究と患者中心の医療の提供に関する研究に取り組んでいる。令和元年度の独立行政法人国立病院機構の NHO ネットワーク共同研究課題として、「抗 HIV 療法中のプロウイルスにおける薬剤耐性微小集団に関する観察研究（H31-NHO（エイズ）-01）」（研究代表者　白阪琢磨）の研究を遂行した。血液製剤による感染者の多くは加齢に伴う長期療養が重大な課題となっており、厚生労働行政推進調査事業費補助金によるエイズ対策政策研究事業「非加熱血液凝固因子製剤による HIV 感染血友病等患者の長期療養体制の構築に関する患者参加型研究」班の研究分担（消化器科三田英治）を担当し研究協力も行っている。重複感染の C 型肝炎に対しては厚生労働行政推進調査事業費補助金によるエイズ対策政策研究事業指定研究班（江口班（研究分担者　上平朝子））の研究分担を担当している。教育・研修では院外向けと共に、院内での研修については、看護部、医療相談室、臨床心理室等と共に職員研究部と協働で実施し、多くの参加者を得ている。これらの研究成果は学会あるいは論文として発表した。情報発信については当院のホームページ内に HIV/AIDS 先端医療開発センター（https://osaka.hosp.go.jp/khac/）を設け、厚労科研の成果の一部（https://www.haart-support.jp/）や HIV 感染症/AIDS に関する情報を発信しており、ホームページは 1999 年に開設以来アクセス数は 74 万件を超え、多くの方の利用を得ている。

平成 25 年 4 月には大阪大学大学院医学系研究科の連携大学院（エイズ先端医療学）が併設され、平成 26 年度から 1 名の大学院生を受け入れた。

今後も、HIV/AIDS 先端医療開発センターの研究部門として HIV 感染症/AIDS に関する臨床研究、教育・研修、情報発信を進め、特に急性感染期の HIV 感染症の診断と治療を新たなテーマとして研究を推進して行きたい。

【2019 年度 研究業績発表】

A-0

Tanaka S, Kishi T, Ishihara A, Watanabe D, Uehira T, Ishida H, Shirasaka T, Mita E：Outbreak of hepatitis A linked to European outbreaks among men who have sex with men in Osaka, Japan, from March to July 2018.「Hepatol Res」49(6):P.705-710、2019 年 6 月、Epub 2019 Mar 1.

Sakakibara Y, Kato S, Kawamato Y, Higashi S, Bessho H, Fujii Y, Shoji A, Iwasaki T, Ishihara A, Tanaka S, Hasegawa H, Akasaka T, Nakazuru S, Ishida H, Watanabe D, Uehira T, Shirasaka T, Mita E：Helicobacter pylori infection status in human immunodeficiency virus-positive patients. 「Gastrointestinal Endoscopy」89(6) Sup, P.AB502、2019 年 6 月

Ishida H, Ishihara A, Tanaka S, Iwasaki T, Hasegawa H, Akasaka T, Sakakibara Y, Nakazuru S, Uehira T, Shirasaka T, Mita E：Favorable outcome with direct-acting antiviral treatment in hepatitis C patients coinfected with HIV.「Hepatol Res」49(9)：P.1076-1082、2019 年 9 月、Epub 2019 Jun 17.

Hagiwara S, Nagai H, Uehira T, Saito AM, Okada S：Autologous peripheral blood stem cell transplantation for relapsed/refractory HIV-associated lymphoma: a phase II clinical study. 「Int J Hematol」111(3)：P.434-439、2020 年 3 月、Epub 2019 Dec 13.

A-3

柴田玲子、竹谷英之、土田陸平、西田恭治、大野久美子、折井亮：女性血友病患者の麻酔経験「麻酔」68(4)：P.428-432、克誠堂出版、2019 年 4 月

西田恭治：保因者診療の重要性「Pharma Medica」37(5)：P.45-48、メディカルレビュー社、2019 年 5 月

西田恭治、松本剛史:患者中心医療の可能性 患者会の現在と将来「ヘモフィリア・トピックス」49、2019 年 9 月

A-4

来住知美:メタボリック症候群への愛のムチ「medicina2019 年 4 月号増刊号」56(4):P.138-142、医学書院、2019 年 4 月

来住知美:妊婦・授乳婦，薬はどうする？「medicina2019 年 4 月号増刊号」56(4):P.450-454、医学書院、2019 年 4 月

宮崎哲郎、清木祐介、石原朗雄、田中聡司、上平朝子、白阪琢磨、石田 永、三田英治:Sofosbuvir 治療時に Atazanavir による高ビリルビン血症を呈した 2 例「日本病院総合診療医学会雑誌」15(3):P.326、日本病院総合診療医学会、2019 年 5 月

清木祐介、田中聡司、宮崎哲郎、石原朗雄、来住知美、上平朝子、白阪琢磨、石田 永、三田英治:2018 年 A 型急性肝炎流行に関する検討「日本病院総合診療医学会雑誌」15（3）:P.252、日本病院総合診療医学会、2019 年 5 月

河本泰治、北島平太、来住知美、上平朝子、白阪琢磨、三田英治:HIV 合併 A 型劇症肝炎の治療中に重症急性膵炎を合併した一例「膵臓」34(3):P.A300、日本膵臓学会、2019 年 6 月

金澤美弥子、新井裕子、遠藤康伸、笠井正志、笠松悠、鞍谷沙織、小塚雄民、小森敏明、佐々木富子、白阪琢磨、杉山香代子、張 慶哲、藤田直久、三浦正義、明神翔太、矢野篤次郎、山之上弘樹、由良温宣、波多江新平：感染予防対策のための基本的知識の理解 病院における隔離予防対策のポイント 隔離を合理的に行うために「診療と新薬」56（7）:P.527-541、医事出版社、2019 年 7 月

白阪琢磨:AIDS 治療のこの 35 年を振り返り、次の 10 年、20 年へ「HIV 感染症と AIDS の治療」10(1):P.4-18、株式会社メディカルレビュー社、2019 年 9 月

白阪琢磨:ガイドライン改訂の Points DHHS ガイドライン改訂のポイント「HIV 感染症と AIDS の治療」10(1):P.19-25、株式会社メディカルレビュー社、2019 年 9 月

高見康二、藤原綾子、安藤性實、木村 剛、宮本 智、小河原光正、廣田和之、上地隆史、上平朝子、井上敦夫、栗山啓子、森 清、眞能正幸：HIV 感染者に発症した原発性肺癌に対する手術の妥当性に関する検討「肺癌」59(6)：P.711、日本肺癌学会、2019 年 11 月

宮本敦史、上平朝子、坪倉美由紀、廣田和之、上地隆史、中倉伊知郎、平尾素宏：外科病棟におけるアウトブレイク対策 カルバペネム耐性腸内細菌科細菌による大規模アウトブレイクの経験「日本外科感染症学会雑誌」16(5)：P.421、日本外科感染症学会、2019 年 10 月

白阪琢磨：HIV 感染症診断の最前線「Medical Technology」47(9)：P.910-916、2019 年 9 月 15 日発行

白阪琢磨：HIV 診療におけるチーム医療とその意義「呼吸器内科」36(5)：P.500-505、科学評論社、2019 年 11 月

白阪琢磨：抗 HIV 薬「治療薬ハンドブック 2020」、株式会社じほう、2020 年 1 月

大北全俊、井上洋士、山口正純、白阪琢磨：Undetectable=Untransmittable (U=U)とは何か：「ゼロ」の論理について「日本エイズ学会誌」22(1)：P.19-27、2020 年 2 月

上平朝子：HIV 感染症－Up to date「大阪透析研究会会誌」38(1)：P.15-20、大阪透析研究会、2020 年 3 月

A-5

白阪琢磨：HIV 感染症及びその合併症の課題を克服する研究。厚生労働行政推進調査事業費補助金（エイズ対策政策研究事業）「HIV 感染症及びその合併症の課題を克服する研究」令和元年度研究報告書、2020 年 3 月 31 日

白阪琢磨:エイズ発症予防に資するための血液製剤による HIV 感染者の調査研究。公益財団法人友愛福祉財団委託事業「エイズ発症予防に資するための血液製剤による HIV 感染者の調査研究」令和元年度報告書、2020 年 3 月 31 日

上平朝子：大阪医療センターにおける HIV/HCV 重複感染凝固異常患者の検討。厚生労働行政推進調査事業費補助金（エイズ対策政策研究事業）「血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者の肝移植に関する研究」令和元年度研究報告書、P.15-16、2020 年 3 月 31 日

渡邊 大：近畿ブロックの HIV 医療体制整備。厚生労働行政推進調査事業費補助金（エイズ対策政策研究事業）「HIV 感染症の医療体制の整備に関する研究」令和元年度研究報告書、P.58-63、2020 年 3 月 31 日

渡邊 大：近畿ブロックの HIV 医療体制整備。厚生労働行政推進調査事業費補助金（エイズ対策政策研究事業）「HIV 感染症の医療体制の整備に関する研究」平成 29－令和元年度総合研究報告書、P.66-69、2020 年 3 月 31 日

安尾利彦、西川歩美、水木　薫、森田眞子、冨田朋子、宮本哲雄、富成伸次郎：HIV 陽性者の心理的問題点と対策の検討。厚生労働行政推進調査事業費補助金エイズ対策政策研究事業「HIV 陽性者に対する精神・心理的支援方策および連携体制構築に関する研究」令和元年度（分担）研究報告書、P.28-31、2020 年 3 月 31 日

A-6

白阪琢磨：「HIV の新常識」知って。毎日新聞朝刊、2019 年 6 月 17 日

白阪琢磨：エイズは治療すれば人にうつらない病気に 新常識で若者啓発。産経新聞、2019 年 11 月 7 日

矢倉裕輝：Evidence Update 2020 最新の薬物治療のエビデンスを付加的に利用する 抗ウイルス薬「薬局」71(1)：P.120-123、南山堂、東京、2020 年 1 月 5 日

岡本 学：ひと ゲイを公表し病院でエイズの相談に乗る。朝日新聞朝刊、2020 年 1 月 7 日

HIV/AIDS 先端医療開発センター：医の現場「HIV 治療の今」。読売新聞朝刊（近畿、中四国版）、2020 年 3 月 27 日

B-2

Kawamoto Y, Tanaka S, Ishihara A, Watanabe D, Uehira T, Ishida H, Shirasaka T, Mita E: Immune reconstitution inflammatory syndrome and CD4 lymphocyte count as predictive factors for HBsAg seroclearance in HBV/HIV patients treated with antiretroviral therapy. European Association for the Study of Liver, The International Liver Congress 2019, Vienna, 2019 年 4 月 11 日

Yagura H, Watanabe D, Nakauchi T, Kushida H, Tomishima K, Hirota K, Ueji T, Nishida Y, Miyabe T, Sako R, Yamazaki K, Uehira T, Shirasaka T: Discontinuation of long-term dolutegravir treatment is associated with UGT1A1 gene polymorphisms. 10th IAS Conference on HIV Science (IAS 2019), Mexico City, 2019 年 7 月 22 日

Yoshihara Y, Kato T, Watanabe D, Shirasaka T, Murai T: Differences of cognition and brain white matter between cART-treated HIV-infected patients with low and high CD4 nadir. NEUROSCIENCE 2019, Chicago, 2019 年 10 月 23 日

B-3

西田恭治：「知る」ことから始めてみませんか？世界の血友病事情のいま。第 41 回日本血栓止血学会学術集会、三重、2019 年 6 月 20 日

西田恭治：成人血友病患者の QOL 向上を目指した治療戦略。第 41 回日本血栓止血学会学術集会、三重、2019 年 6 月 22 日

西田恭治：血友病医療の進歩と HIV 感染-置き去りにされた保因者女性問題-。第 51 回日本小児感染症学会総会・学術集会、北海道、2019 年 10 月 27 日

上平朝子：長期療養時代の ART に求めるプロファイル。第 33 回日本エイズ学会学術集会･総会、熊本、2019 年 11 月 27 日

白阪琢磨：Scientific Engagement Satellite Symposia「国内のガイドラインについて」。第 33 回日本エイズ学会学術集会･総会、熊本、2019 年 11 月 28 日

白阪琢磨：臨床試験が示す今後の HIV 診療の新たな展開への期待と課題～2 剤併用療法(DTG+3TC)を HIV の実臨床でどう活かすべきか～。第 33 回日本エイズ学会学術集会･総会、熊本、2019 年 11 月 28 日

西田恭治：新時代の HIV 感染血友病医療－新たな止血治療戦略－。第 33 回日本エイズ学会学術集会･総会、熊本、2019 年 11 月 28 日

白阪琢磨：HIV 感染症：治療の手引き「What's New」。第 33 回日本エイズ学会学術集会･総会、熊本、2019 年 11 月 29 日

増田純一、渡邊 大、横幕能行、四本美保子：HIV 感染症：治療の手引き「主要中核拠点病院での抗レトロウイルス治療の実際」。第 33 回日本エイズ学会学術集会･総会、熊本、2019 年 11 月 29 日

西島健、渡邊 大：HIV 感染症：治療の手引き「HIV 感染症の予後と死因 Update」。第 33 回日本エイズ学会学術集会･総会、熊本、2019 年 11 月 29 日

岡本 学：治療開始を決めた HIV 陽性者の身体障害者認定について～大阪医療センターの経験から～。第 33 回日本エイズ学会学術集会･総会、熊本、2019 年 11 月 29 日

東 政美：長期療養と生活習慣への関わり～看護師の立場から～。第 33 回日本エイズ学会学術集会･総会、熊本、2019 年 11 月 29 日

中内崇夫：生活習慣病とポリファーマシー。第 33 回日本エイズ学会学術集会･総会、熊本、2019 年 11 月 29 日

宮本敦史、上平朝子、坪倉美由紀、廣田和之、上地隆史、中倉伊知郎、平尾素宏：カルバペネム耐性腸内細菌科細菌による大規模アウトブレイクの経験。第 32 回日本外科感染症学会総会学術集会、岐阜、2019 年 11 月 29 日

B-4

河本泰治、榊原祐子、別所宏紀、東 瀬菜、藤井祥史、庄司絢香、加藤聖也、石原朗雄、 岩崎哲也、田中聡司、長谷川裕子、赤坂智史、中水流正一、石田 永、三田英治、廣田和之、上地隆史、渡邊 大、上平朝子、白阪琢磨：当院で経験した肝膿傷 104 症例の検討。 第 105 回日本消化器病学会総会、金沢、2019 年 5 月 9 日

河本泰治、北島平太、来住知美、上平朝子、白阪琢磨、三田英治：HIV 合併 A 型

劇症肝炎の治療中に重症急性膵炎を合併した一例。第 50 回日本膵臓学会大会、東京、2019 年 7 月 12 日

高野浩司、西本渓佑、山﨑弘輝、村上皓紀、館 哲郎、木谷知樹、金村米博、中島伸、桝田智仁、来住知美、廣田和之、上地隆史、渡邊 大、西田恭治、上平朝子、藤中俊之：HIV 陽性患者の中枢神経病変 -脳生検術の必要性-。日本脳神経外科学会第 78 回学術集会、大阪、2019 年 10 月 9 日

蜂谷敦子、佐々木悟、伊藤俊広、潟永博之、岡 慎一、渡邊 大、白阪琢磨、南 留美、山本政弘、松田昌和、重見 麗、岡﨑玲子、岩谷靖雅、横幕能行、杉浦 亙、吉村和久、菊地 正：薬剤耐性 HIV 調査ネットワーク。国内新規 HIV/AIDS 診断症例における薬剤耐性 HIV-1 の動向。第 73 回国立病院総合医学会、名古屋、2019 年 11 月 8 日

今橋真弓、岡 慎一、伊藤俊広、山本政弘、渡邊 大、宇佐美雄司、池田和子、本田美和子、吉野宗弘、横幕能行：エイズ診療で国立病院機構が地域で果たすべき役割。第 73 回国立病院総合医学会、名古屋、2019 年 11 月 8 日

矢倉裕輝、櫛田宏幸、渡邊 大、中内崇夫、西田恭治、宮部貴識、佐光留美、上平朝子、白阪琢磨、山内一恭：ラルテグラビルを 1 回 1200mg1 日 1 回投与した際の血漿中トラフ濃度に関する検討。第 73 回国立病院総合医学会、名古屋、2019 年 11 月 8 日

櫛田宏幸、中内崇夫、矢倉裕輝、宮部貴識、佐光留美、山内一恭：錠剤および簡易懸濁法におけるドルテグラビルの血中濃度比較。第 73 回国立病院総合医学会、名古屋、2019 年 11 月 8 日

川畑拓也、上原大知、伊禮之直、真栄田哲、崎原永辰、仲宗根正、仁平 稔、久高潤、渡邊 大、大森亮介、駒野 淳、阪野文哉、小島洋子、森 治代、本村和嗣：健診機会を利用した HIV･梅毒検査提供に向けた検討。第 33 回日本エイズ学会学術集会･総会、熊本、2019 年 11 月 27 日

中内崇夫、矢倉裕輝、櫛田宏幸、桝田智仁、廣田和之、上地隆史、渡邊 大、西田恭治、上平朝子、白阪琢磨：当院におけるリルピビリン/ エムトリシタビン/テノ

ホビルアラフェナミドフマル酸塩配合錠の使用状況について。第 33 回日本エイズ学会学術集会･総会、熊本、2019 年 11 月 27 日

横幕能行、伊藤俊広、山本政弘、岡 慎一、豊嶋崇徳、茂呂 貴、渡邉珠代、渡邊大、藤井輝久、今橋真弓、渡邉真理子：我が国の抗 HIV 療法の現状と今後。第 33 回日本エイズ学会学術集会･総会、熊本、2019 年 11 月 28 日

川村依世、大塚晃子、岡本 学：抗 HIV 療法の開始・継続と身体障害者認定について。第 33 回日本エイズ学会学術集会･総会、熊本、2019 年 11 月 28 日

蜂谷敦子、佐藤かおり、豊嶋崇徳、伊藤俊広、林田庸総、岡 慎一、潟永博之、古賀道子、長島真美、貞升健志、近藤真規子、椎野禎一郎、須藤弘二、加藤真吾、谷口俊文、猪狩英俊、寒川 整、中島秀明、吉野友祐、堀場昌秀、太田康男、茂呂寛、渡邉珠代、松田昌和、重見 麗、岡嵜玲子、岩谷靖雅、横幕能行、渡邊 大、小島洋子、森 治代、藤井輝久、高田清式、中村麻子、南 留美、山本政弘、松下修三、健山正男、藤田次郎、杉浦 亙、吉村和久、菊地 正：国内新規 HIV/AIDS 診断症例における薬剤耐性 HIV-1 の動向。第 33 回日本エイズ学会学術集会･総会、熊本、2019 年 11 月 28 日

佐野貴子、近藤真規子、土屋菜歩、須藤弘二、星野慎二、井戸田一朗、清水茂徳、生島 嗣、岩橋恒太、今井光信、加藤眞吾、市川誠一、白阪琢磨、今村顕史：ウェブサイト「HIV 検査・相談マップ」を用いた HIV 検査相談情報の提供とサイト利用状況の解析。第 33 回日本エイズ学会学術集会･総会、熊本、2019 年 11 月 28 日

白阪琢磨、橋本修二、川戸美由紀、大金美和、岡本 学、潟永博之、日笠 聡、福武勝幸、八橋 弘、岡 慎一：血液製剤による HIV 感染者の調査成績 第 1 報 健康状態と生活状況の概要。第 33 回日本エイズ学会学術集会･総会、熊本、2019 年 11 月 28 日

川戸美由紀、橋本修二、大金美和、岡 慎一、岡本 学、潟永博之、日笠 聡、福武勝幸、八橋 弘、白阪琢磨：血液製剤による HIV 感染者の調査成績 第 2 報 循環器疾患等の状況。第 33 回日本エイズ学会学術集会･総会、熊本、2019 年 11 月 28 日

佐保美奈子、古山美穂、山田加奈子、高 知恵、二木貞夫、土井章裕、岡本友子、立花久裕、辻岡舞衣子、北畠朋子、白阪琢磨：臨床看護職による大阪府立 A 高校におけるクラス単位 HIV 予防教育の実践。第 33 回日本エイズ学会学術集会･総会、熊本、2019 年 11 月 28 日

渡邊 大、上平朝子、鍵浦文子、松山亮太、梯 正之、砂川富正、白阪琢磨：当院の新規診断 HIV 感染者における診断時 CD4 陽性 T リンパ球数と血中 HIV-RNA 量の年次推移に関する検討。第 33 回日本エイズ学会学術集会･総会、熊本、2019 年 11 月 28 日

早坂典生、山田富秋、橋本 謙、種田博之、入江恵子、小川良子、宮本哲雄：薬害被害者の心理的支援方法の検討～被害者で終わらない、前向きな人生の生きなおしのきっかけ；1970 年代後半生まれ血友病 HIV 感染者における「日常（普通）」生活の取戻し～。 第 33 回日本エイズ学会学術集会･総会、熊本、2019 年 11 月 28 日

今橋真弓、岡 慎一、伊藤俊広、山本政弘、内藤俊夫、遠藤知之、茂呂 寛、渡邉珠代、渡邊 大、藤井輝久、宇佐美雄司、池田和子、吉野宗宏、本田美和子、葛田衣重、三木浩司、四柳　宏、横幕能行：二次医療圏から考えるエイズ診療拠点病院の配置。第 33 回日本エイズ学会学術集会･総会、熊本、2019 年 11 月 29 日

櫛田宏幸、中内崇夫、矢倉裕輝、桝田智仁、廣田和之、上地隆史、渡邊 大、西田恭治、 上平朝子、白阪琢磨：ラルテグラビルカリウムの投与法間におけるトラフ血漿中濃度の比較検討。第 33 回日本エイズ学会学術集会･総会、熊本、2019 年 11 月 29 日

矢倉裕輝、中内崇夫、櫛田宏幸、桝田智仁、廣田和之、上地隆史、渡邊 大、西田恭治、 上平朝子、白阪琢磨：テノホビルアラフェナミド投与時のテノホビル血漿トラフ濃度に関する検討。第 33 回日本エイズ学会学術集会･総会、熊本、2019 年 11 月 29 日

B-5

上平朝子：HIV 感染症について-up to date-。第 93 回大阪透析研究会、大阪、2019 年 9 月 8 日

B-6

渡邊 大、川畑拓也、森 治代、小島洋子、駒野 淳、塩田達雄、中山英美、村上努、桝田智仁、廣田和之、上地隆史、西田恭治、上平朝子、白阪琢磨：プロテアーゼ領域と逆転写酵素領域の配列を用いた新型変異HIV感染のスクリーニング法に関する検討。第33回近畿エイズ研究会学術集会、大阪、2019年6月8日

廣田和之、渡邊 大、小泉祐介、坂梨大輔、上地隆史、西田恭治、竹田真未、田栗貴博、小澤健太郎、三鴨廣繁、白阪琢磨、上平朝子：当院のHIV感染者の皮膚軟部組織感染症における市中感染型メチシリン耐性黄色ブドウ球菌感染に関する検討。第33回近畿エイズ研究会学術集会、大阪、2019年6月8日

矢倉裕輝、渡邊 大、中内崇夫、櫛田宏幸、西田恭治、宮部貴識、佐光留美、上平朝子、山内一恭、白阪琢磨：投与開始早期のテノホビル血漿トラフ濃度高値とテノホビルジソプロキシルフマル酸塩の長期投与時の腎機能関連有害事象による投与中止の関連。第 33 回近畿エイズ研究会学術集会、大阪、2019 年 6 月 8 日

岩橋佑樹、廣田和之、上地隆史、渡邊 大、桝田智仁、西田恭治、上平朝子、白阪琢磨：HIV感染者において市中感染型MRSAによる皮膚軟部組織感染症と菌血症を認めた一例。第227回日本内科学会近畿地方会、京都、2020年3月7日

B-7

渡邊 大：プレジコビックス配合錠の実際～発売 2 年間の成績をもとに～。Meet the Expert in Osaka 2019~Focus on Protease inhibitor~、大阪、2019 年 6 月 23 日

白阪琢磨：HIV 感染症 ゼロを目指して、今、できること～長期療養時代のニーズとビクタルビ配合錠へ寄せる期待～。Gilead Infectious Disease Symposium in 中国・四国、岡山、2019 年 7 月 27 日

渡邊 大:アイセントレス錠 600mg の使用経験。第 12 回近畿 HIV Frontier 研究会、大阪、2019 年 7 月 27 日

白阪琢磨：DTG+3TC の 2DR の臨床試験をひもとく～HIV 感染症治療の歴史と 2DR が開く今後の展望。シオノギ Web カンファレンス、大阪、2019 年 10 月 30 日、31 日

上平朝子：HIV の感染対策と治療の現状。大阪府医師会 令和元年度 HIV 医療講習会、大阪、2019 年 10 月 31 日

渡邊 大:HIV 感染症の課題と期待される病診連携。大阪府医師会 令和元年度 HIV 医療講習会、大阪、2019 年 10 月 31 日

渡邊 大：今後の HIV 診療の期待と課題～2 剤併用療法の新しい知見～。ViiV HIV Symposium 2019 in 大阪、大阪、2019 年 11 月 2 日

西田恭治：新時代の補充療法の立脚点～ジビイ使用例を踏まえて～。ジビイ発売 1 周年記念講演会、東京、2019 年 12 月 14 日

渡邊 大：HIV 診療の長期的戦略を考える～ビクタルビ配合錠の臨床的特徴～。第 4 回 Gilead Infectious Disease Web Seminar、大阪、2019 年 12 月 23 日

B-8

西田恭治：血友病の基礎から社会背景について。アピスカフェ講座「世界ヘモフィリアデーにちなんで血友病を知ろう」、東京、2019 年 4 月 17 日

西田恭治：保因者提唱から 5 年経過して。Web 公開セミナー2019 クイズお母さん 100 人に聞きましたー全国のお母さんと確認したい血友病治療ー、東京、2019 年 4 月 17 日

白阪琢磨：概論。2019 年度大阪大学医学部環境医学・公衆衛生学実習、大阪、2019 年 4 月 18 日

白阪琢磨、東 政美：HIV/AIDS の基礎知識。泉大津 HIV 感染症研修、泉大津、2019 年 4 月 23 日

白阪琢磨：Perspecitve of HIV-1 infection and AIDS in Japan。The Tokyo HIV Clinical Forum、東京、2019 年 5 月 7 日

上平朝子：~あの日を忘れるな！~MBL アウトブレイクから 5 年 今こそ標準予防策を。2019 年度第 1 回院内定期講演会（感染管理）、大阪、2019 年 5 月 10 日

白阪琢磨：最新の HIV 感染症治療と最近の課題。平成 31 年度中核拠点病院看護管理者会議、東京、2019 年 5 月 17 日

白阪琢磨：HIV/AIDS の基礎知識～医療と最新の治療について。大阪府平成 31 年度 HIV/AIDS 基礎研修、大阪、2019 年 5 月 24 日

西田恭治：血友病治療の過去から未来へ－世界的視野から－。サノフィ「血友病」メディアラウンドテーブル、東京、2019 年 5 月 29 日

渡邊 大：HIV 感染症の診断。2019 年度大阪大学医学部環境医学・公衆衛生学実習、大阪、2019 年 6 月 6 日

櫛田宏幸：HIV と服薬指導。2019 年度大阪大学医学部環境医学・公衆衛生学実習、大阪、2019 年 6 月 6 日

西田恭治：血友病と薬害エイズ。2019 年度大阪大学医学部環境医学・公衆衛生学実習、大阪、2019 年 6 月 13 日

上平朝子：HIV 針刺し暴露後予防。2019 年度大阪大学医学部環境医学・公衆衛生学実習、大阪、2019 年 6 月 13 日

西川歩美：ファシリテーション。2019 年度遺族相談交流会、静岡、2019 年 6 月 16 日－17 日

宮本哲雄：HIV 感染症と物質依存・認知症。HIV 感染症薬物療法認定薬剤師養成研修、大阪、2019 年 6 月 20 日

森田眞子：服薬支援～カウンセラーの視点から。HIV 感染症薬物療法認定薬剤師養成研修、大阪、2019 年 6 月 20 日

白阪琢磨：HIV の最新治療。厚生科研エイズ対策研究事業 第 18 回 HIV サポートリーダー養成研修、大阪、2019 年 6 月 21 日

上平朝子：HIV 感染症。関西医科大学感染症コース講義、大阪、2019 年 6 月 25 日

西田恭治：血友病医療の進歩と、保因者ケアの停滞。第 2 回ヘモフィリアミニカンファレンス in 佐久・軽井沢、長野、2019 年 6 月 27 日

東 政美：HIV 陽性者の外来支援。2019 年度大阪大学医学部環境医学・公衆衛生学実習、大阪、2019 年 6 月 27 日

中濱智子：陽性妊婦の看護支援。2019 年度大阪大学医学部環境医学・公衆衛生学実習、大阪、2019 年 6 月 27 日

西田恭治:新時代の血友病治療戦略－コンコーダンスから治療レジメ選択までー。Hemophilia Meet the Expert in OKINAWA～最近の血友病治療を考える～、沖縄、2019 年 6 月 28 日

西川歩美：対人関係の不和を繰り返す HIV 陽性者との心理面接。関西 HIV 臨床カンファレンスカウンセリング部会第 1 回事例検討会、大阪、2019 年 6 月 29 日

森田眞子：HIV とカウンセリング。2019 年度大阪大学医学部環境医学・公衆衛生学実習、大阪、2019 年 7 月 4 日

岡本 学：HIV とソーシャルワーク。2019 年度大阪大学医学部環境医学・公衆衛生学実習、大阪、2019 年 7 月 4 日

上平朝子：CRE アウトブレイクを経験して～対策は 1 例から～。藤田医科大学病院 2019 年度第 1 回感染対策研修会、愛知、2019 年 7 月 5 日

白阪琢磨：日本の HIV/エイズの感染動向と HIV 医療体制。エイズ予防財団令和元年度 HIV/エイズ基礎研修会、大阪、2019 年 7 月 12 日

西田恭治：血友病のトータルケアと薬剤師のかかわり。西日本ヘモフィリア多職種連携懇話会、福岡、2019 年 7 月 13 日

西田恭治:海外の血友病治療の取り組み。第 19 回 Haemostasis 研究会、大阪、2019 年 7 月 20 日

西田恭治:新時代の血友病治療戦略－コンコーダンスから治療レジメ選択まで－。岐阜血友病・輸血懇話会。岐阜、2019 年 7 月 24 日　ここまで入力

渡邊 大:アイセントレス錠 600mg の使用経験。第 12 回近畿 HIV Frontier 研究会、大阪、2019 年 7 月 27 日

中内崇夫：ポリファーマシーの現状と解消への取り組み。第 12 回近畿 HIV FRONTIER 研究会。大阪、2019 年 7 月 27 日

白阪琢磨、北山翔子、岩室紳也：話してリアルになったこと HIV/AIDS だけではなく、いろんなことについて～〈話す〉の意味は～～〈リアル〉とは～。第 26 回 AIDS 文化フォーラム in YOKOHAMA、横浜、2019 年 8 月 2 日

白阪琢磨：HIV 陽性者の人権課題～HIV、AIDS 等の現状と課題～。大阪府人権総合講座 人材養成コース（前期）、大阪、2019 年 8 月 7 日

西田恭治：臨床からみた凝固因子補充療法への期待。ACTIV symposium 2019、北海道、2019 年 8 月 17 日

白阪琢磨、岡本　学：HIV/AIDS の基礎知識と療養生活上の感染予防について。HIV/AIDS 研修（芥川病院職員研修）、大阪、2019 年 8 月 21 日

東 政美、岡本 学：HIV/AIDS の基礎知識と療養生活上の感染予防について。HIV/AIDS 研修（芥川病院職員研修)、大阪、2019 年 8 月 22 日

西川歩美：ファシリテーション。2019 年度遺族相談員研修会、大阪、2019 年 8 月 25 日

白阪琢磨：HIV 感染症の基礎知識と患者のケアの実際。医療法人協和会協立病院 HIV/AIDS 研修、川西、2019 年 8 月 26 日

西田恭治：長期療養時代の HIV 感染血友病医療-新たな治療戦略-。第 3 回 HIV+HEMOPHILIA MEET THE EXPERT in sapporo、北海道、2019 年 8 月 31 日

白阪琢磨：HIV/AIDS の基礎知識：HIV 感染症・抗体検査・日和見疾患・治療。2019 年度 HIV/AIDS 看護師研修初心者コース、大阪、2019 年 9 月 2 日

中濵智子：HIV/AIDS の概要 歴史・動向。2019 年度 HIV/AIDS 看護師研修初心者コース、大阪、2019 年 9 月 2 日

西田恭治：HIV/AIDS 患者の背景 薬害エイズについて。2019 年度 HIV/AIDS 看護師研修初心者コース、大阪、2019 年 9 月 2 日

櫛田宏幸：薬剤師の役割と服薬指導。2019 年度 HIV/AIDS 看護師研修初心者コース、大阪、2019 年 9 月 2 日

岡本 学：社会資源の活用。2019 年度 HIV/AIDS 看護師研修初心者コース、大阪、2019 年 9 月 3 日

東 政美：HIV 陽性者の看護① 療養支援：外来受診者の動向・外来療養支援の実際。2019 年度 HIV/AIDS 看護師研修初心者コース、大阪、2019 年 9 月 3 日

森田眞子：HIV 陽性者の心理的支援。HIV/AIDS 看護師研修会初心者コース、大阪、2019 年 9 月 3 日

東 政美：HIV 陽性者の看護② HIV 陽性者の療養支援における課題。2019 年度 HIV/AIDS 看護師研修初心者コース、大阪、2019 年 9 月 3 日

HIV 診療チーム：HIV 陽性者の看護③ チーム医療：チーム診療の実際。2019 年度 HIV/AIDS 看護師研修初心者コース、大阪、2019 年 9 月 3 日

西田恭治：血友病の疾患と治療。これで解決！血友病治療薬の在庫管理、大阪、2019 年 9 月 4 日

中内崇夫：血友病治療薬を中心とした当院における希少薬の在庫管理。これで解決！血友病治療薬の在庫管理、大阪、2019 年 9 月 4 日

白阪琢磨：HIV/エイズの基礎知識－歴史、現状、今後の対策（検査、予防も含む）。

大阪市阿倍野区薬剤師会 保険薬局部会研修会、大阪、2019 年 9 月 7 日

矢倉裕輝：頻用されている抗ＨＩＶ薬の特徴と処方箋応需時の留意点。大阪市阿倍野区薬剤師会　保険薬局部会研修会、大阪、2019 年 9 月 7 日

上平朝子：カルバペネム耐性腸内細菌について。三菱京都病院職員説明会、京都、2019 年 9 月 13 日

上地隆史：結核の診断・治療・感染対策。院内感染制御部・ICT 主催研修会、大阪、2019 年 9 月 20 日

西田恭治：レクチャー「保因者ケア」。THE NEXT 2019 Advanced、大阪、2019 年 9 月 21 日

白阪琢磨：HIV/エイズの基礎知識と施設での受け入れについて。高齢者等介護施設のための HIV/エイズ研修会～知ることからはじめよう～、大阪、2019 年 9 月 27 日

白阪琢磨：疫学と抗 HIV 治療ガイドライン。令和元年度 HIV 感染症研修会、大阪、2019 年 9 月 30 日

渡邊 大：HIV 感染症の診断。令和元年度 HIV 感染症研修会、大阪、2019 年 9 月 30 日

櫛田宏幸：抗 HIV 薬の特徴と薬剤師の役割。令和元年度 HIV 感染症研修会、大阪、2019 年 9 月 30 日

渡邊 大、矢倉裕輝：初回抗 HIV 療法の実際。令和元年度 HIV 感染症研修会、大阪、2019 年 9 月 30 日

西田恭治：血友病診療・凝固因子製剤の使い方。令和元年度 HIV 感染症研修会、大阪、2019 年 9 月 30 日

岡本 学：HIV 感染者に対するソーシャルワーク。令和元年度 HIV 感染症研修会、

大阪、2019 年 9 月 30 日

上地隆史：日和見感染症（1)。令和元年度 HIV 感染症研修会、大阪、2019 年 10 月 1 日

廣田和之：日和見感染症（2)。令和元年度 HIV 感染症研修会、大阪、2019 年 10 月 1 日

上地隆史、廣田和之：症例検討（医師・薬剤師向け)。令和元年度 HIV 感染症研修会、大阪、2019 年 10 月 1 日

中濱智子、岡本 学、中内崇夫、冨田朋子：チーム医療～多職種との協働～。令和元年度 HIV 感染症研修会、大阪、2019 年 10 月 1 日

上平朝子：針刺し暴露後対策。令和元年度 HIV 感染症研修会、大阪、2019 年 10 月 1 日

中濵智子：外来・病棟看護と療養支援。令和元年度 HIV 感染症研修会、大阪、2019 年 10 月 1 日

安尾利彦：HIV とカウンセリング。令和元年度 HIV 感染症研修会、大阪、2019 年 10 月 1 日

渡邊 大：HIV 急性感染。令和元年度 HIV 感染症医師実地研修会(1 ヶ月コース)、大阪、2019 年 10 月 3 日

白阪琢磨：HIV の最新治療。厚生科研エイズ対策研究事業 第 19 回 HIV サポートリーダー養成研修、大阪、2019 年 10 月 4 日

上平朝子：免疫再構築症候群（IRIS)。令和元年度 HIV 感染症医師実地研修会（1 ヶ月コース)、大阪、2019 年 10 月 4 日

上地隆史：HIV 感染症治療の最新動向と合併症治療について。北陸ブロック医療等相談会、福井、2019 年 10 月 5 日

白阪琢磨、岩室紳也、白井千香：自分のこととして考えよう-性感染症・HIV-。第9回 AIDS 文化フォーラム in 京都、京都、2019 年 10 月 5 日

上地隆史：HIV 感染症治療の最新動向と合併症治療について。北陸ブロック医療等相談会、福井、2019 年 10 月 5 日

上平朝子：HIV 感染症の基礎知識。令和元年度奈良県立医科大学健康政策医学実習、大阪、2019 年 10 月 8 日

上平朝子：入院症例の紹介。令和元年度奈良県立医科大学健康政策医学実習、大阪、2019 年 10 月 8 日

中濱智子:陽性妊婦の看護支援。令和元年度奈良県立医科大学健康政策医学実習、大阪、2019 年 10 月 8 日

西田恭治：薬害 HIV。令和元年度 HIV 感染症医師実地研修会（1ヶ月コース）、大阪、2019 年 10 月 9 日

白阪琢磨：HIV 感染症の疫学。令和元年度奈良県立医科大学健康政策医学実習、大阪、2019 年 10 月 9 日

渡邊　大：HIV 感染症の診断。令和元年度奈良県立医科大学健康政策医学実習、大阪、2019 年 10 月 9 日

西田恭治：薬害 HIV。令和元年度奈良県立医科大学健康政策医学実習、大阪、2019 年 10 月 9 日

岡本 学：HIV とソーシャルワーク。令和元年度奈良県立医科大学健康政策医学実習、大阪、2019 年 10 月 9 日

上地隆史：PCP、カポジ肉腫など。令和元年度奈良県立医科大学健康政策医学実習、大阪、2019 年 10 月 10 日

森田眞子：HIV 感染症と心理支援。令和元年度奈良県立医科大学健康政策医学実習、大阪、2019 年 10 月 10 日

中内崇夫：薬剤師の役割と服薬指導。令和元年度奈良県立医科大学健康政策医学実習、大阪、2019 年 10 月 10 日

廣田和之：STD（性行為感染症）の診断。令和元年度奈良県立医科大学健康政策医学実習、大阪、2019 年 10 月 10 日

東 政美：陽性者の看護支援。令和元年度奈良県立医科大学健康政策医学実習、大阪、2019 年 10 月 10 日

渡邊 大：新規抗 HIV 薬。令和元年度 HIV 感染症医師実地研修会(1 ヶ月コース)、大阪、2019 年 10 月 11 日

白阪琢磨：HIV 陽性者の受け入れに向けて・高齢者結核の問題と集団感染対策。大阪市老人福祉施設連盟研修会、大阪、2019 年 10 月 11 日

上平朝子：院内感染対策について。名古屋大学医学部附属病院院内講演会、名古屋市、2019 年 10 月 15 日

廣田和之：STD（性行為感染症）の診療。令和元年度 HIV 感染症医師実地研修会（1 ヶ月コース）、大阪、2019 年 10 月 15 日
桝田智仁：HIV と生活習慣病。令和元年度 HIV 感染症医師実地研修会（1 ヶ月コース）、大阪、2019 年 10 月 17 日

岡本 学：HIV 感染症と物質依存。令和元年度 HIV 感染症医師実地研修会（1 ヶ月コース）、大阪、2019 年 10 月 17 日

中濱智子：陽性妊婦の看護支援。令和元年度 HIV 感染症医師実地研修会（1 ヶ月コース）、大阪、2019 年 10 月 18 日

東 政美：在宅療養支援の実際。令和元年度 HIV 感染症医師実地研修会（1 ヶ月コース）、大阪、2019 年 10 月 18 日

宮本哲雄：神経心理検査と事例検討。2019 年度 HIV 感染症医師実地研修会(1 ヶ月コース)、大阪、2019 年 10 月 18 日

廣田和之：インフルエンザの診断・治療・感染対策。2019 年度第 2 回院内定期講演会（感染管理)、大阪、2019 年 10 月 18 日

渡邊 大：HIV 感染者の未解決の病態と抗 HIV 薬療法の未来。第 2 回大阪薬科大学学術交流シンポジウム、高槻、2019 年 10 月 19 日

矢倉裕輝：PK ベース治療における医師、薬剤師の役割～当院での連携の実際～。第 10 回大阪ヘモフィリアフォーラム、大阪、2019 年 10 月 22 日

上地隆史：日和見感染症診療（HIV 脳症、PML、クリプトコッカス症)。令和元年度 HIV 感染症医師実地研修会（1 ヶ月コース)、大阪、2019 年 10 月 23 日

廣田和之：血友病・HIV/AIDS の基礎知識。2019 年度近畿ブロック HIV/AIDS ソーシャルワーカー研修、大阪、2019 年 10 月 26 日

岡本 学：HIV 陽性者を支える社会資源。2019 年度近畿ブロック HIV/AIDS ソーシャルワーカー研修、大阪、2019 年 10 月 26 日

森田眞子：Living with HIV：自分らしく生きられる社会をめざして～HIV 感染症を通じて考える〈オトナ Ver.〉～。大阪市立ビジネスフロンティア高校 PTA 人権研修会、大阪、2019 年 10 月 29 日

矢倉裕輝：抗菌薬種類別「抗 HIV 薬」。第 22 回抗菌化学療法認定薬剤師講習会、福岡、2019 年 11 月 1 日

西川歩美：事例発表。近畿ブロック HIV 医療におけるカウンセリング研修会、大阪、2019 年 11 月 1 日

西田恭治：いまさら？軽・中等症血友病の止血管理。第 12 回東京血友病看護ネットワーク、東京、2019 年 11 月 2 日

矢倉裕輝：外来チーム医療における薬剤師による服薬支援。服薬指導ではなく服薬支援って？～HIV 感染症チーム医療から考える。第 29 回日本医療薬学会年会メディカルセミナー、福岡、2019 年 11 月 2 日

矢倉裕輝：他領域にも活かせるエイズ診療での経験（薬剤師より）。第 73 回国立病院総合医学会、名古屋、2019 年 11 月 8 日

西田恭治：血友病保因者の現状と課題-医療者は気付きを、保因者は自覚を-。第 17 回静岡県血友病治療ネットワーク、静岡、2019 年 11 月 9 日

西田恭治：新時代の血友病治療戦略と将来展望。EMPOWER2019、東京、2019 年 11 月 10 日

冨田朋子：ファシリテーション。2019 年度薬害 HIV 遺族交流会、京都、2019 年 11 月 10 日

宮本哲雄：ファシリテーション。2019 年度薬害 HIV 遺族交流会、京都、2019 年 11 月 10 日

水木 薫：ファシリテーション。2019 年度薬害 HIV 遺族交流会、京都、2019 年 11 月 10 日

塩飽耕規：ファシリテーション。2019 年度薬害 HIV 遺族交流会、京都、2019 年 11 月 10 日

大平勝美、岡 慎一、高久陽介、白阪琢磨：10 年で変わったこと･変わらないこと、そして 2030 年を見据えて。ViiV10 周年記念シンポジウム、東京、2019 年 11 月 11 日

中濵智子：HIV/AIDS の概要：歴史・動向。2019 年度 HIV/AIDS 看護師研修初心者コース、大阪、2019 年 11 月 11 日

渡邊 大：HIV/AIDS の基礎知識：HIV 感染症・抗体検査・日和見疾患・治療。2019 年度 HIV/AIDS 看護師研修初心者コース、大阪、2019 年 11 月 11 日

西田恭治：HIV/AIDS 患者の背景：薬害エイズについて。2019 年度 HIV/AIDS 看護師研修初心者コース、大阪、2019 年 11 月 11 日

中内崇夫：抗 HIV 療法について 服薬支援。2019 年度 HIV/AIDS 看護師研修初心者コース、大阪、2019 年 11 月 11 日

森田眞子：HIV 陽性者の心理的支援。HIV/AIDS 看護師研修会初心者コース、大阪、2019 年 11 月 11 日

岡本 学：社会資源の活用。2019 年度 HIV/AIDS 看護師研修初心者コース、大阪、2019 年 11 月 12 日

東 政美：HIV 陽性者の看護① 療養支援：外来受診者の動向・外来療養支援の実際。2019 年度 HIV/AIDS 看護師研修初心者コース、大阪、2019 年 11 月 12 日

東 政美：HIV 陽性者の看護② HIV 陽性者の療養支援における課題。2019 年度 HIV/AIDS 看護師研修初心者コース、大阪、2019 年 11 月 12 日

HIV 診療チーム：HIV 陽性者の看護③チーム医療：チーム診療の実際。HIV/AIDS 看護師研修会初心者コース、大阪、2019 年 11 月 12 日

矢倉裕輝：PK 測定の重要性～薬剤師の立場から～。第 12 回 Takeda Mini Conference in 神戸、神戸、2019 年 11 月 21 日

岡 慎一、白阪琢磨、松下修三：the path forward and the potenetial role of FTC in Japan。厚生労働行政推進調査事業「2020 年五輪大会に向けた東京都内の HIV･性感染症対策に関する研究」班 The path to ending AIDS: Mobilizing the city for Tokyo 2020、東京、2019 年 12 月 2 日

白阪琢磨：HIV/AIDS の現状と支援。大阪府立大学公衆衛生看護学講義、大阪、2019 年 12 月 3 日

白阪琢磨：HIV について。大阪赤十字看護専門学校 講義、大阪、2019 年 12 月 6 日

中濵智子：HIV 患者の看護。大阪赤十字看護専門学校 講義、大阪、2019 年 12 月 10 日

廣田和之、東 政美:セクシャルマイノリティとエイズ「HIV 診療の最前線」。MASH 大阪研修会、大阪、2019 年 12 月 14 日

上平朝子、坪倉美由紀：多剤耐性アシネトバクター（MDRA）の感染対策。院内感染対策研修会、大阪、2020 年 1 月 16 日

上地隆史：日和見疾患の病態と治療：ニューモシスチス肺炎・HIV 脳症・サイトメガロウイルス網膜炎。2019 年度 HIV/AIDS 看護師研修応用コース、大阪、2020 年 1 月 27 日

櫛田宏幸：服薬支援の実際：服薬スケジュールの組み方・服薬継続への関わり。2019 年度 HIV/AIDS 看護師研修応用コース、大阪、2020 年 1 月 27 日

廣田和之：性感染症の基礎知識。2019 年度 HIV/AIDS 看護師研修応用コース、大阪、2020 年 1 月 27 日

渡邊 大：HIV 陽性妊婦の治療と支援。2019 年度 HIV/AIDS 看護師研修応用コース、大阪、2020 年 1 月 27 日

中濵智子:周産期看護の実際。2019 年度 HIV/AIDS 看護師研修応用コース、大阪、2020 年 1 月 27 日

東 政美：困難症例の実際（外来）。2019 年度 HIV/AIDS 看護師研修応用コース、大阪、2020 年 1 月 28 日

東 政美：初診時の問診について：問診のポイント。2019 年度 HIV/AIDS 看護師研修応用コース、大阪、2020 年 1 月 28 日

白阪琢磨:医療と幸福感－生まれて来て、死ぬまで－医師がともに歩み思うこと。平成 31 年度大阪府立豊中高等学校ワールドラーニング事業、豊中、2020 年 1 月

30 日

渡邊 大：薬剤耐性について。薬剤師のための HIV 感染症 長期療養マネジメントセミナー、大阪、2020 年 2 月 1 日

矢倉裕輝：抗 HIV 薬の最近のトレンド。薬剤師のための HIV 感染症 長期療養マネジメントセミナー、大阪、2020 年 2 月 1 日

櫛田宏幸：抗 HIV 薬の基本講座。薬剤師のための HIV 感染症 長期療養マネジメントセミナー、大阪、2020 年 2 月 1 日

廣田和之：血友病の新規治療について。ネットワーク医療と人権 2019 年度相談事業 相談員全体研修、大阪、2020 年 2 月 2 日

白阪琢磨：HIV 感染症で期待される病診連携と新たな課題。令和元年度 HIV 地域医療連携研修会、大阪、2020 年 2 月 6 日

渡邊 大：内服フリー　注射剤　今後の展開。関西 HIV 臨床カンファレンス第 57 回カンファレンス～NGO･NPO 交流会～、大阪、2020 年 2 月 11 日

廣田和之：血液培養について。2019 年度 第 16 回研修医レクチャー、大阪. 2020 年 2 月 12 日

矢倉裕輝：ART の処方トレンドと留意点。抗 HIV 療法ステップアップセミナー、福岡、2020 年 2 月 15 日

矢倉裕輝：外来診療における TDM の重要性と薬剤師の役割～当院での連携の実際～。第 41 回日本病院薬剤師会近畿学術大会ランチョンセミナー、神戸、2020 年 2 月 16 日

B-9

白阪琢磨：HIV 感染症・エイズについて 1-①。FM 大阪ラジオ「HIV/AIDS 啓発プロジェクト LOVE+RED」、大阪、2019 年 6 月 4 日

白阪琢磨：HIV 感染症・エイズについて 1-②。FM 大阪ラジオ「HIV/AIDS 啓発プロジェクト LOVE+RED」、大阪、2019 年 6 月 11 日

白阪琢磨：HIV 感染症・エイズについて 1-③。FM 大阪ラジオ「HIV/AIDS 啓発プロジェクト LOVE+RED」、大阪、2019 年 6 月 18 日

白阪琢磨：「ええなぁカラダ相談室」HIV について。MBS ラジオ「上泉雄一のええなぁ」、大阪、2019 年 8 月 7 日、14 日、21 日放送

白阪琢磨：エイズという病気とは？。2020 年度より使用教科書「小学校 新しい保健」教師用指導書付属 DVD-ROM、大阪、2019 年 11 月 15 日

白阪琢磨：エイズを取り巻く状況について。ABC ラジオ「道上洋三の健康道場」、大阪、2019 年 12 月 7 日、14 日放送

保因者診療の重要性

国立病院機構大阪医療センター感染症内科 西田 恭治

KEY WORDS
●保因者診断
●保因者健診
●確定保因者
●推定保因者

The importance of sustainable support for hemophilia carriers.
Yasuharu Nishida(医長)

はじめに

本特集が編まれるように，近年の血友病診療の進歩は著しい。たとえば，筆者が学生時代の成書では血友病患者は成人まで存命することは稀とあったのが，今や年間出血ゼロを成し遂げている患者も多く，平均余命も健常者とほとんど変わらなくなった。とりわけ若年患者はスポーツの制限もなくなりつつあり，生活の質(quality of life；QOL)の改善は目覚ましい。それに比べて，保因者の状況は身体的にも精神的にも放置されたままであったと反省せざるを得ない。しかし，保因者を取り巻く環境が前世紀から一向に変わっていないという危機感が，最近になってようやく高まりつつある。まずは，血友病に関する成書に保因者ケアに関する項目が設けられることが当然のこととなってきた。それまでは，遺伝学的用語である保因者に対する解説はあったものの，ケアにまで及んだものは少なかった。また，保因者問題の啓発のための機会は増えつつあり，さまざまな形の啓発用ツールも現れ始めた。医療者が保因者に対する配慮に気付くことによって，血友病の包括的医療を目指す医療機関に保因者相談の窓口ができ始めたことも今までにない特筆すべきことである。本稿によって，保因者診療の重要性をさらに認識していただき，多くの医療者に血友病包括医療の一環としての保因者診療に取り組んでいただければ幸いである。

Ⅰ．保因者を取り巻く現況

世界血友病連盟(World Federation of Hemophilia；WFH)は，多くの保因者は異常出血の経験があると警鐘を鳴らしている[1]。保因者は軽症型の血友病男性にみられる症状，もしくは月経過多などの女性に特有の症状を経験する(**表1**)[2)-5)]。また，保因者の因子活性の中央値は約50～60％とみなされ

表1．保因者の出血の種類と頻度

Site	割合
月経過多	23～50%
産後出血	22～43%
青あざ	19～67%
術後	28～69%
鼻出血	8～43%
抜歯後出血	21～77%
関節内出血	8%

（文献[2)-5)]より筆者作成）

表2．確定保因者と推定保因者の定義

確定保因者	①血友病の父親をもつ女性 ②2人以上の血友病患児を出産した女性 ③1人の血友病患児を出産し，かつ母方家系に確実な血友病患者のいる女性
推定保因者	①母方家系に血友病患者がいるが，血友病患児の出産歴のない女性 ②1人の血友病患児を出産したが，家系内には他の血友病患者がいない女性 ③兄弟に血友病患者がいる女性

血友病はX連鎖性劣性遺伝の形式をとる遺伝性疾患である。血友病保因者は，血友病の家族歴から保因者であることが明らかである確定保因者と推定保因者に分類される。

（筆者作成）

ているものの因子活性の個人差は大きく，WFHは5人に1人は30%以下であると想定し，10%以下の保因者も散見される。そのような保因者の不慮の事故時や大手術時には血友病と同様の止血管理が必要である。しかし多くの医療者は，保因者も出血傾向があるという認識が欠如しており，十分な止血管理が行き届いていない。また，出血傾向は本人でさえ気付かない場合や気付いていても我慢して訴えられない場合も多く，保因者問題啓発の第一人者である米国のKulkarni先生は彼女らを静かな“She-mophilia”（血友病を表すHemophiliaをもじって）と呼んで注意喚起している。よって，軽症女性血友病という臨床診断名にしたほうが治療につながりやすいという考えも欧米では起こっている。

一方，精神的側面からみると，多くの保因者は自らの将来に対して漠然とした不安を抱え，その解決の機会を持ち合わせていない。多くの場合，彼女たちの血友病に対する知識は，父・叔父・兄弟など過去の血友病に対する認識で止まっている。よって，自身が将来に出産する可能性がある血友病児が被ると想定している重篤な関節障害，ウイルス感染症，出血による生命危機などへの恐れが，前時代の認識のままに放置されている。彼女たちの適切な将来設計のために，現在の血友病環境の認識を共有する場が必要である。

Ⅱ．保因者診断と保因者健診

保因者診断としては，①家族歴，②凝血学的方法，③遺伝子解析が行われている。家族歴で確定保因者（obligate carrier）と推定保因者（possible carrier）を判断することができる（**表2**）。凝血学的方法とは，前述のように保因者であっても因子活性は低いことから推測する方法であるが，個人差が非常に大きいために（Ⅷ因子活性とⅧ因子と複合体を形成するvon Willebrand factor抗原の比をみることで血友病A保因者の推測の確度は上がるものの），この方法で診断することは推奨されていない。遺伝子解析は推定保因者の一対の責任遺伝子中に病因遺伝子変異の存在を確認するものである。凝血学的方法と比べてはるかに確度は高いが，診断に至らないこともある。そして，多くは家系内患者の協力が必要であり，時間と費用を要し，限られた施設のみでしか施行できない。そのために国内では普及しているとはいえず，今後の課題である。

日常的な診療現場で，医療従事者からの患者家族である保因者への支援は大切である。たとえば，患者の受診に付き添って来院した母親からの彼女自身や娘に関する相談，あるいは患者本人から確定保因者である娘や推定保因者である姉妹に関する相談などである。診察室外でのナースとの会話のなかから情報を伝えられることは珍しくない。「保因者健診」とは，そこから一歩進んで実際に保因者がカルテを作成し受診することと捉えている。「保因者診断」は確定保因者には不要であるが，「保因者健診」は確定・推定保因者ともに重要である。数多くの家族歴がない保因者とは接触できないが，家族歴から判断できる確定・推定保因者には医療者から手を差し伸べることが可能である。推定保因者の健診の過程で，保因者診断を望まれるか否かは推定保因者の思いを尊重しなければならない。

Ⅲ．血友病保因者の周産期管理

保因者の出産に際して，母子ともに配慮が必要である。しかし，エビデン

スに基づいた指針はきわめて少ない。保因者妊婦は妊娠中にさまざまな出血リスクがあるが，血友病A保因者の場合は妊娠から出産に向けてⅧ因子活性が増加し，Ⅷ因子製剤を必要とすることは稀である。しかし，血友病B保因者の場合はⅨ因子活性の増加は乏しく補充療法の必要な例も少なくない。それらの増加した凝固因子も分娩後には元に復するために，分娩後異常出血の頻度が高いことに注意が必要である（**表1**）[2)-5)]。また，血友病新生児が血友病であった場合に，分娩時の頭蓋内出血のために死に至る，あるいは後遺症に悩まされる例は減少していないと考えられる。つまり，従来は産科医も新生児を担当する医師も妊婦が保因者であることを知らされていないことが多く，そもそも妊婦も家族歴があっても保因者であるという認識が乏しく，無警戒に周産期に臨んでいたのがほとんどである。それらの合併症は，医療者と保因者自身の備えによってリスク軽減が可能であることから，新たな取り組みの必要性が認識されるようになった。

日本血栓止血学会は血友病患者の治療のガイドラインは策定してきたが，保因者の周産期管理に関する記載はなかった。そこで，日本産婦人科・新生児血液学会と協働して，臨床的有用性を示す科学的根拠が乏しいなかでも，適切な血友病の周産期管理を目指した「エキスパートの意見に基づく血友病周産期管理指針2017年版」(http://www.jsognh.jp/common/files/society/2017/hemophilia_guideline_2017.pdf)が作成されて，オンラインで利用できる。

最も大切なことは，事前に産科医と血液専門医が連携しておき，分娩方法も保因者妊婦を交えてそのリスク・ベネフィットを勘案したうえで決定していくことである。女児出産の場合は，保因者である可能性はあるものの新生児の出血傾向を懸念しての準備は不要とみなされている。男児出産の場合で経腟分娩を選択された際は，可能な限り自然分娩とし，血友病新生児の頭蓋内出血を誘発する可能性のある吸引分娩や鉗子分娩は避けることが望まれる。それらの方策だけで，約4％前後と推測される血友病新生児の頭蓋内出血は激減することが知られている[6)]。また，頭蓋内出血を回避するために選択的帝王切開分娩を強く推奨する欧米の意見もある[7)]。いずれにせよ，母子にとって好ましいのは，密な凝固因子活性測定が可能で，必要時の凝固因子製剤が常置してあることだが，それが可能でない施設での周産期管理を排除するものではない。そのような環境下でもより安全な周産期管理のために，血液専門医との連携が必要なのである。

新たな血友病周産期管理指針が出たのは大きな一歩である。しかし，保因者妊婦が医療忌避を恐れて，保因者であることを隠して産科を訪れるというのは最悪のシナリオである。医療者にとっても保因者妊婦にとっても安心して出産を迎えるために，日本の実情や治療の進歩に照らした現実的であり周到な周産期管理が望まれる。

Ⅳ．今後の課題

保因者への診療機会が高まると，潜在化していた出血傾向に対する対応が求められる。保因者への凝固因子製剤使用の機会も増えると予想されるが，保因者におけるインヒビター発生の統計データはない。今後の前向きなデータ蓄積・共有が求められる。一方で，インヒビター発生の懸念なく，安価で鼻腔粘膜投与が可能な高用量デスモプレシン・スプレーは軽症血友病Aでの適応が諸外国では承認されている。血友病保因者の出血傾向，特に決まった周期である過多月経に悩まれている方には，簡便で携帯が可能な対処方法と考えられるのにもかかわらず，日本では未承認であることは解決しなければならない課題の1つである。

今後は保因者に対する配慮の必要性がさらに理解され，保因者に対する取り組みも整ってくると期待される。しかし，欧米先進諸国の血友病センターにおける包括医療チームでは必須とされていながら，日本で欠けているのは血友病医療のトレーニングを積んだ遺伝カウンセラーの存在である。遺伝カウンセリングの存在なしには，確立された血友病包括医療とはいえないとされており，日本血栓止血学会が発行するガイドラインでも血友病診療体制のセンター病院の基準として「血友病患者のカウンセリングの経験を有する遺伝カウンセラーを1人以上配置する」となっている。しかし，現実とは大きく乖離していると認めざるを得ない。早急な血友病遺伝カウンセリング体制の確立が期待できない以上は，おのおのの医療者がカウンセリングマインドをもって保因者に寄り添うことが求められる。

また，WFHから発行されている複数の保因者関連ブックレットも，技術的あるいは社会的背景から日本の現状にそぐわない箇所が多くあり，そのまま日本では適応できない。たとえば，推定保因者には保因者診断の手段として

の遺伝子検査を紹介するとはいうものの，その検査受け入れ機関はきわめて限られており，時間的・経済的負担も大きいために，検査希望者からみてのハードルは高い。保因者診療の広がりは，何が立ち遅れているのかの再確認を促し，整備の推進につながると考えられる。

今後の保因者への取り組みの広がりによって，保因者が身体的困難および精神的呪縛から開放され，21世紀の血友病医療環境の正しい認識の下に，自身の将来設定に役立てていただけることを期待する。

文　献

1) World Federation of Hemophilia. Carriers and Women with Hemophilia. http://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1471.pdf
2) Sharathkumar A, Hardesty B, Greist A, et al. Variability in bleeding phenotype in Amish carriers of haemophilia B with the 31008 C-->T mutation. Haemophilia. 2009; **15**: 91-100.
3) Miesbach W, Alesci S, Geisen C, et al. Association between phenotype and genotype in carriers of haemophilia A. Haemophilia. 2011; **17**: 246-51.
4) Plug I, Mauser-Bunschoten EP, Bröcker-Vriends AH, et al. Bleeding in carriers of hemophilia. Blood. 2006; **108**: 52-6.
5) Mauser Bunschoten EP, van Houwelingen JC, Sjamsoedin Visser EJ, et al. Bleeding symptoms in carriers of hemophilia A and B. Thromb Haemost. 1988; **59**: 349-52.
6) Kulkarni R, Soucie JM, Lusher J, et al; Haemophilia Treatment Center Network Investigators. Sites of initial bleeding episodes, mode of delivery and age of diagnosis in babies with haemophilia diagnosed before the age of 2 years: a report from The Centers for Disease Control and Prevention's (CDC) Universal Data Collection (UDC) project. Haemophilia. 2009; **15**: 1281-90.
7) 西田恭治．血友病・von Willebrand病(VWD)と妊娠．産科と婦人科．2013；**80**：40-6.

司会 満屋 裕明
Hiroaki Mitsuya
国立研究開発法人国立国際医療研究センター研究所所長・理事
熊本大学医学部附属病院総合臨床研究部特別招聘教授
米国国立衛生研究所・米国国立癌研究所・レトロウイルス感染症研究部部長

岡 慎一
Shinichi Oka
国立研究開発法人国立国際医療研究センター
エイズ治療・研究開発センター長

立川 夏夫
Natsuo Tachikawa
横浜市立市民病院感染症内科部長

松下 修三
Shuzo Matsushita
熊本大学ヒトレトロウイルス学共同研究センター
臨床レトロウイルス学分野教授

AIDS治療のこの35年を振り

第1部
HIV治療の歴史を振り返る

はじめに

満屋　2010年の『HIV感染症とAIDSの治療』の創刊以来，10年が経過しました。当時と比べてHIV感染症治療の原則が大きく変わったわけではありませんが，抗HIV薬の開発は長足の進歩を遂げ，より副作用が少なく，耐性が発現しにくく，効果が強力で服薬回数が少ない薬剤が登場しました。今や2剤レジメンにより，「3剤以上から成る抗レトロウイルス療法(anti-retroviral therapy：ART)で開始すべきである」というかつてのHIV感染症の治療原則さえもが変更されました。本座談会では，HIV感染症とAIDSの治療において先駆的な取り組みを続けてこられた本誌編集委員の先生方にお集まりいただき，第1部ではAIDS治療のこの35年を振り返り，第2部ではこれからのHIV診療の課題と展望についてディスカッションしていきたいと思います。

治療薬開発初期の課題

満屋　はじめに，AIDS治療薬の開発に携わった経緯と当時の課題について私からお話します。1982年に留学して米国国立衛生研究所(National Institute of Health；

味澤　篤
Atsushi Ajisawa
東京都立北療育医療センター院長

白阪 琢磨
Takuma Shirasaka
独立行政法人国立病院機構
大阪医療センター
臨床研究センター長/
HIV/AIDS 先端医療開発センター長

潟永 博之
Hiroyuki Gatanaga
国立研究開発法人
国立国際医療研究センター
エイズ治療・研究開発センター

髙折 晃史
Akifumi Takaori-Kondo
京都大学大学院医学研究科
血液・腫瘍内科学教授

返り，次の10年，20年へ

NIH）のDr. Samuel Broderの研究室に加わった私は，成人T細胞白血病（adult T-cell leukemia；ATL）の原因であり，HIVと同じレトロウイルスの一員であるヒトT細胞白血病ウイルス（human T-cell leukemia virus；HTLV）-1に感染した細胞と非感染の細胞での抗原特異性や，免疫反応を比較する研究やHTLV-1に特異的な細胞傷害性T細胞（cytotoxic T-lymphocyte；CTL）を作る研究などに従事していました。これには日本で多用していたCD4陽性Tリンパ球のクローン化の知識と技術が役立ちましたが，そのような時に「ヒトT細胞株があるならAIDS治療薬の研究をやらないか」とDr. Broderから提案されたのです。

AIDSに対する恐怖は当時の医療従事者・研究者にもありましたが，私はHTLV-1の感染力が弱いのだから同じレトロウイルスであるHIV-1の感染力も弱いはずだと考え，逆転写酵素阻害剤の開発に文字通り手探りで，それも全く独力で乗り出しました。そこからトリパノソーマ症治療薬スラミンの逆転写酵素阻害効果の検討，世界初の抗HIV薬となるジドブジンの発見，第2，第3の逆転写酵素阻害剤ジダノシン（ddI）とザルシタビン（ddC），さらにプロテアーゼ阻害剤ダルナビルの開発へと私が独自で進めた研究が進展していくことになります。

中和抗体を用いたHIV/AIDS治療の過去・現在・未来

満屋　AIDSの研究が忙しくなり，熊本大学医学部第二内科（現 血液内科・膠原病内科・感染免疫診療部）で中和抗体を用いたHTLV-1研究をされていた松下修三先生にNIHに来てい

満屋 裕明

ただきました。まず，中和抗体を用いたHIV/AIDS治療の過去・現在・未来について，松下先生に当時のことを振り返りながら，お話しをお伺いします。

松下　私がNIHへ留学したのは1983年で，おもにHTLV-1の感染症例を対象にB細胞から中和単クローン抗体を採取する研究をしていました。米国国立がん研究所（National Cancer Institute；NCI）のDr. Robert Galloが主催するミーティングに参加し，HIV中和抗体を有する感染者はAIDSを発症しないことを知り，帰国後に中和抗体の研究を開始しました。

そして1987年，われわれは第3回国際AIDS学会（International AIDS Society；IAS）において，世界に先駆けてHIV-1に対する中和抗体0.5βを樹立したことを発表しました[1]。さらに，1992年には動物実験で，HIV-1接種前にヒト抗体と0.5β抗体をキメラ化した抗体を投与すると完全にHIV感染を抑制できるとの報告が『Nature』に掲載され[2]，強いインパクトをもたらしました。

しかしその後，広範囲かつ強力な中和抗体が多数報告されたにもかかわらず，HIV感染を完全に抑制する中和抗体は作成も誘導もできていないのが実情です。これは中和抗体がターゲットとする外被糖蛋白（Env）がきわめて変異しやすい領域であることが一因となっています。2005年に実施された単クローン抗体2G12，2F5，4E10を組み合わせた臨床試験でも，リバウンドまでの時間延長はみられたもののウイルス抑制を維持できないという結果でした[3]。

その後，われわれは抗体誘導ではなく，HIV感染例への治療目的でKD-247を単独投与する第I相B臨床試験を2015年に実施しました[4]。単クローン抗体KD-247はHIVの中和だけでなく，慢性感染細胞を排除しウイルス量のセットポイントを下げる可能性が示唆されました。

さらに2016年には3BNC117が抗HIV薬中断中のリバウンドを抑制することが報告されました[5]。2018年，SHIV感染サルにおいてToll様受容体（Toll-like receptor；TLR）7アゴニストと広域中和抗体PGT121の併用がリバウンドを遅らせ，リザーバー細胞を減少させるとの報告がなされました[6]。一方，VRC01ではリバウンド抑止効果に有意差を認めず[7]，Env蛋白質のV3グリカンスーパー部位を標的とする10-1074でも同様でしたが[8]，3BNCと10-1074を併用投与したSHIV感染サル13頭中6頭で治療後もウイルスの増殖抑制が観察されています[9]。これには中和抗体によるCD8陽性T細胞のエンハンスメントが関与している可能性がありますが，詳細な機序については明らかになっていません。ヒトでは11例中2例で寛解が確認されています[10]。

より多くの症例に寛解をもたらす治療プロトコルの開発はこれからの課題であり，免疫から逃避する変異ウイルスを出現させない2種類以上の中和抗体の併用が重要と考えられます。さらに*in vivo*では*in vitro*よりも抗体の投与量が必要であることや，ART下では残存ウイルスのモニタリングができず，治療中断しか確認方法がないことなど，解決すべき課題は多々あります。

東大医科研での奮闘から現在へ

満屋　続いて，岡先生に東京大学医科学研究所（医科研）でのHIV/AIDSとの奮闘と現在へ至る道のりについてお伺いしたいと思います。

岡　私は老人医療センターでバクテリアの研究をしており，当時ボスだった島田馨先生が医科研に移られたため，1986年に私も医科研に移りました。医科研では告知を求めて感染症科を受診する血友病患者さんを対象にAIDS診療を開始した時期で，同年夏にカリニ肺炎を起こしたAIDS患者さんが死亡されました。病棟は大混乱となり，AIDSの重大さを認識した島田先生にHIVの研究を勧められたのです。医科研では1987年1月からインターフェロン（interferon；IFN）治療を開始し，私は1988年にNIHへ客員研究員として留学し，満屋先生とお会いしました。当時のNIHで行われていたIFN治療の試験は大変参考になりましたし，研究面ではポリメラーゼ連鎖反応（polymerase chain reaction；PCR）法を学びました。翌年に帰国

し，PCRでHIVのウイルス定量ができないかと模索していたのですが，私がみていたのは残念ながらRNAではなくDNAでした。

医科研では1990年代に看護師の相次ぐ退職が問題となり，看護部長から「AIDS診療を続けていると看護師がいなくなってしまう」と苦情を受けました。「それでは，隠さずに『医科研はAIDS診療を行う病院です』と新聞広告を出したらどうか」と伝えたところ，本当に新聞広告が出たのです。すると意欲ある若い看護師が全国から集まるようになり，医科研の雰囲気は大きく変化しました。

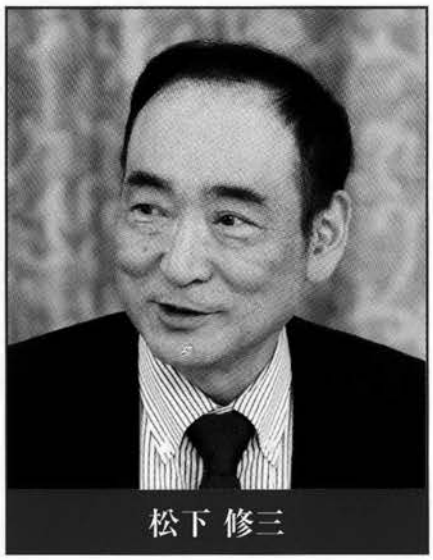
1996年に薬害エイズ訴訟の和解があり，その被害救済の一環として国立国際医療研究センター(National Center for Global Health and Medicine：NCGM)にエイズ治療・研究開発センター(AIDS Clinical Center：ACC)を開設することになりました。私は1996年10月にNCGMへ移り，半年の準備期間を経て1997年4月にACCを立ち上げました。ほぼ同時期に多剤併用療法(highly active anti-retroviral therapy：HAART)が導入され，その後はHIV感染症とAIDSの治療に携わる人も治療法も増え，現在に至っています。

今後の課題はまず感染予防であり，日本においても実装研究(implementation research)が求められます。そのためにはスティグマの解消が大きな課題となります。さらに，HIV治療がまだ行き届かない途上国への支援，貢献をどのように行っていくかが重要になると考えています。

都立駒込病院での奮闘から現在へ

満屋　国内でAIDS診療をいち早く開始したのは東大医科研とがん・感染症センター都立駒込病院でした。味澤先生，AIDS診療に携わられた経緯についてお聞かせください。

味澤　都立駒込病院では1985年から感染症科でAIDS診療を開始しました。当時，国内でAIDSを診ていたのは東大医科研と都立駒込病院だけで，患者さんが全国から来院されていた時代です。慶應義塾大学病院にいた私は，教授から駒込病院の感染症科へ行くようにと言われて1988年に赴任しました。当時，感染症科には約50例のHIV/AIDS患者さんがおられ，「来たからにはやるしかない」という姿勢で診療を始めたのを覚えています。



松下 修三

1985～1996年の駒込病院の死因変化をみると，死亡例100例のうち半数がAIDSによる死亡でした(**図1**)。当時は治療法がまだ確立しておらず，治療薬も国内にはない状況で，日和見感染症を中心としたAIDSとの戦いの時代だったといえるでしょう。日本でジドブジンが承認されたのは1987年ですが，当時はAIDSを発症してから受診される方がほとんどで，ニューモシスチス肺炎(Pneumocystis pneumonia：PCP)の予防もまだ行われていませんでした。

HAART導入後の1997～2002年には51例が亡くなり，依然AIDSによる死亡が大半を占めていました。HAARTは開始されたもののドラッグ・ラグがあり，国内では日和見感染症の治療薬が手に入りにくく，抗

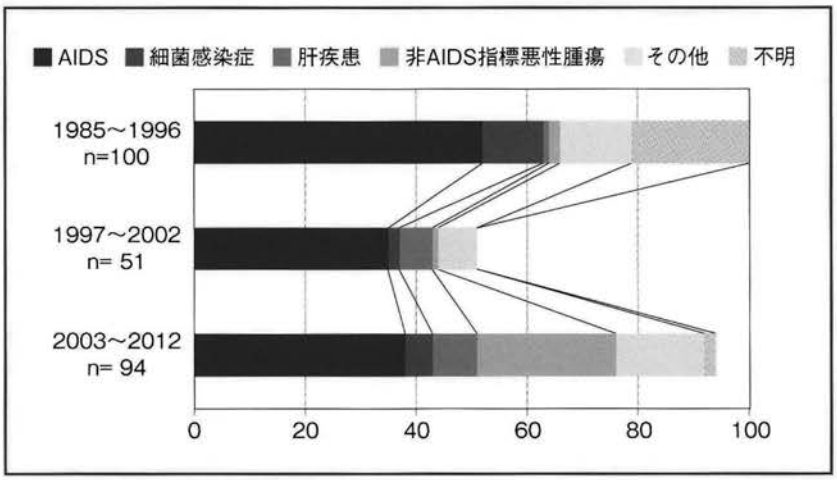


図1．死因の変化(駒込病院1985～2012年)
(味澤 篤，他．第24回日本エイズ学会学術集会・総会022-121に追加修正を加えた)

岡　慎一

HIV薬も内服しにくいといった問題がありました。

HAARTが進歩した2003～2012年の死亡例は94例と増加していますが，これはHIV感染者数の母数が増えたためで，死亡率は減少しています。死因はAIDSの割合が減り，非AIDS指標悪性腫瘍・心血管障害が増加，また減少したとはいえAIDS指標疾患も多く，長期療養に関する諸機関の無理解・偏見が浮き彫りになった時代でもあります。

ここ10年，私は「HIV関連悪性リンパ腫 治療の手引き」の改訂に携わってきました。1994年にHIV感染症と診断された男性患者さんが最初に経験したHIV関連悪性リンパ腫例で，ジドブジン内服とペンタミジン吸入で治療していたところ，1996年初めに心窩部痛がありびまん性大細胞型B細胞リンパ腫と診断されました。シクロホスファミド・ドキソルビシン・エトポシドによる持続点滴静注法(infusional CDE療法)を施行すると，臨床的には部分奏効(PR)でしたが病変はほぼ消失しました。こうした奏効例を経験し，2007年に熊本大学エイズ学研究センターの岡田誠治先生を中心にHIV関連悪性リンパ腫の研究班が立ち上げられました。HIV関連悪性リンパ腫は増加しているものの，個々の施設では症例数が少なく治療法も確立されていないことから，包括的医療の推進が目指されました。手引きの改訂を通じて，少しでもHIV関連悪性リンパ腫の診療に役立っていれば幸いです。

CNS透過性治療薬の開発と薬剤耐性発現との格闘

満屋　続いて，中枢神経系(central nervous system：CNS)透過性治療薬の開発の経緯と薬剤耐性との戦いについて白阪先生にお伺いします。

白阪　私は1981年に大阪大学医学部を卒業後，同附属病院の内科研修で抄読会のために英文医学誌を読み，細胞性免疫不全症の存在を知りました。1985年に医学博士の指導を頂いた第三内科の岸本進教授が満屋裕明先生を特別講義に招かれ，世界のAIDS研究の最先端を拝聴した私は，HIVを恐れず強い使命感をもち，サイエンスに専念されている満屋先生の姿に感動し，先生の研究室で学びたいと考えました。そこで岸本進先生にご推薦をいただき，1989年7月から1994年12月まで，米国NCIの満屋先生のレトロウイルス研究室でサイエンスを教えていただきました。これがHIV/AIDSとの私の戦いの嚆矢となります。

CNS透過性治療薬の開発については，ジデオキシヌクレオシド薬[2', 3'-dideoxynucleoside (ddN)]は脂質性が高くCNSへの移行性がよいためHIV脳症への効果が期待されましたが，残念ながら6位にハロゲン原子を導入してもアデノシンデアミナーゼ(adenosine deaminase：ADA)で切れてしまうため，生体に入るとddI，ddGに変わってしまうことがわかりました。そこでプリンヌクレオシドの6位にハロゲン原子を導入すると，CNS移行性が高いことが示唆されました[11]。さらに，われわれはF-ddN，いわゆる2-fluoro compoundを合成しその有効性を確認しています[12]。NCIには，満屋先生が出された化合物のアイデアをすぐに合成して持ってくる化学者達がいました。最近，この2-fluoro compoundが臨床導入を迎えつつあり，嬉しく思っています。

薬剤耐性発現については，NCIで当時実施されていたHIV感染者でのジドブジンとddI/ddCを併用する臨床試験において，長期治療で臨床経過の増悪例に注目しました。対象患者の末梢血単核球細胞から治療前後のHIVを分離し，ジドブジン・ddC・ddIに対する感受性を*in vitro*で検討したところ，臨床的効果の減弱が観察された症例において感受性の低下がみられました。さらに，それらの臨床分離HIV株の逆転写酵素支配領域の塩基配列を決定すると，多くは既報告の薬剤耐性関連変異でしたが，ある1例ではジドブジンとddCの併用療法を受けた症例の治療後分離株は治療前分離株に比べてジドブジンとddCだけでなく，投与されていないddIに対する感受性も低下していました[13]。本論文は腫瘍ウイルスと遺伝子との相互作用に関する研究でノーベル生理学・医学賞を受賞したDr. Howard Teminに査読いただき，アクセプトされたときは本当に嬉しかったです。

このジドブジンとddCの治療後分

離株の逆転写酵素支配領域の塩基配列決定から5つの変異A62V, V75I, F77L, F116Y, Q151Mが確認されました。現在，この一連の変異は151 Complexと呼ばれています。さらに細胞工学的手法で作成した感染性HIV-1クローンを用いた実験から，151 Complexが蓄積されると多ジデオキシ核酸系逆転写酵素阻害薬への感受性が低下することを示すことができました[14]。

HIVの基礎生物学から臨床医学へ

満屋　次に，東大医科研でHIVの基礎生物学を研究されていた潟永先生にお話を伺いしたいと思います。

潟永　私は1992年に大学を卒業し，内科の初期研修で血友病患者さんを受け持ちました。当時はHIV感染症に対する診療拒否が起こっていた時期で，血友病患者さんに対しても医局内で受け持ちを避けたがる傾向がありました。私が受け持った患者さんはHIV非感染でしたが，「皆がHIVを診るのが嫌なら自分がやろう」と思い，医科研に移って木村哲先生や岡先生，立川先生にご指導いただきながらAIDS診療を始めたのがきっかけです。

医科研でもACCでも，ジドブジン単剤療法およびプロテアーゼ阻害薬2剤の併用療法を受けたAIDS患者さんの剖検でHIVの耐性変異が確認されました。耐性HIVの克服のためにNIHの満屋先生のもとで研究したいと考え，満屋先生の研究室で耐性誘導したウイルス株のシークエンスをしらみつぶしに調べていったのです。すると，HIVはプロテアーゼ阻害薬に対する耐性を獲得するために，プロテアーゼと，Gagのポリプロテインp7-p1-p6の切断部位だけでなく，切断部位以外のGag領域に多彩な変異を起こしていること，特にL75R, H219Q, R409K, E468K 置換が重要であることが明らかになりました[15]。さらに，満屋先生が結晶構造解析手法を用いた薬剤と標的分子の構造学的解析研究を始められ，H219Q置換がGag p24のサイクロフィリンA結合部位に位置し，三次構造が変化することで結合性が変化してウイルスの複製効率が変化することが示唆されました[16]。

帰国後，チトクローム P450 2B6 (CYP2B6)で代謝されるエファビレンツでは血中濃度が上昇する例があることに気づきました。なかでもCYP2B6には516G>Tの一塩基多型が認められており，516TT保因者では516GT・516GGの保因者と比較してエファビレンツの血中濃度が上昇し，中枢神経系の副作用が出現しやすいため，516TT保因者では用量減少が有用であることを明らかにしました[17]。ほかに問題となる副作用として，核酸系逆転写酵素阻害薬(nucleoside reverse transcriptase inhibitor：NRTI)による乳酸アシドーシスが挙げられます。この原因はミトコンドリア障害であり，宿主のミトコンドリアDNA合成を担当するDNAポリメラーゼ(Pol) γはNRTIを基質として取り込むため，NRTI投与によりミトコンドリア障害を起こすと考えられています。ただしNRTI治療例でもミトコンドリア障害を起こす人，起こさない人がいます。スタブジン(d4T)を投与し乳酸アシドーシスを起こした1例において，新規ホモ接合型Pol γ (R964C)変異はexson 18のmotif Bの近傍に位置し，優性の遺伝疾患群の変異位置にも近接していること，d4Tが患者由来リンパ芽球様細胞株(LCL)におけるミトコンドリアDNAレベルを有意に減少させることが示されました[18]。その後登場したテノホビル(TDF)に切り替えると乳酸値の低下が認められました。薬剤の進歩により副作用も減少していくことを目のあたりにした気持ちでした。

味澤　篤

感染者・発症者の治療を原点とした全人的治療の展開

満屋　立川先生は，HIV感染症とAIDSの診療を最前線で続けてこられました。その経緯をお伺いします。

立川　私はもともと感染症を志していたので，日本で感染症をやるなら都立駒込病院か医科研だと考え，1993年に医科研に入りました。アフリカなど途上国で医療がしたいという希望もあり，AIDS患者さんの診療は必須だと思っていたように思います。当時，毛利洋先生が受け持っておられた患者さんが意識障害で入院され，HIV脳症を疑ってジドブジ

ンを投与したところ，2〜3日で意識障害が改善し「抗ウイルス薬はすごい」と感動したことを覚えています。その後，プロテアーゼ阻害薬が登場し，地方から来院されているHIV感染血友病患者さんに投与しました。すると数日後に「先生，今まで僕が感じていた倦怠感は感染症の症状だったのですね」とおっしゃったのです。その方は若い血友病患者さんでしたが，肝硬変を起こし，肝移植ができないかと情報を集めているところで亡くなられ，2例目の血友病患者さんも脳出血で亡くなられ，3例目の血友病患者さんも準備中に肝硬変から肝がんが見つかり，腹腔内破裂で亡くなられました。木村先生にご紹介いただいた幕内雅敏先生（当時 東京大学医学部肝胆膵外科，人工臓器・移植外科教授）に移植をお引き受けいただけることになり，「道が開けた」と感じていた矢先のことでした。

4例目の血友病患者さんも地方からACCに来院された30歳代の方で肝硬変があり，地方に戻られる前に肝移植という選択肢をお伝えしました。それから1年後，地方の病院から「肝移植を希望されています」と電話がかかってきたのです。それで幕内先生と菅原寧先生（現 熊本大学大学院生命科学研究部（臨床系）小児外科学・移植外科学准教授）に移植手術をお引き受けいただき，私も手術に立ち会わせていただきました。夕方から開始された手術は開腹創の閉鎖に時間がかかったようで，夜中の2時頃に菅原先生が「これは朝まで掛かります」とおっしゃった通り，朝6時に終わりました。後から聞くと止血に手間取り，移植した肝臓から凝固因子が出てきてようやく止血できたのではないかというお話でした。いろんな経験をしてきましたが，今は直接作用型抗ウイルス剤（DAAs）の登場で肝移植も必要なく，内服で治すことができる。医療技術の進歩は臨床をドラスティックに変えるものなのだと，AIDS診療に携わってきて実感するところです。

今は，新しく受診された患者さんに対して3つの点をお伝えしています。まずは仕事を辞めないこと。「これからあなたは長生きするのですから」と伝えます。2点目は，今でも偏見はあるので，職場に病名を伝えるのは慎重に，状況をみて判断してくださいとお伝えします。3点目は禁煙です。がんや脳血管障害のリスクを減らすため，受診日から禁煙を指導します。これにより，当院のHIV感染者の喫煙率は24%と，一般人口とほぼ同程度にまで抑えられています。

血液学と感染症の接点とHIV/AIDS治療の展開

満屋　最後に，血液学のお立場から高折先生よりHIV/AIDS治療の展開についてお話を伺いたいと思います。

高折　私は，1990年に大学院に進学し，内山卓先生の研究室の門をたたきました。最初に満屋先生がおっしゃったATLは，内山先生，高月清先生が発見された疾患であり，その後HTLV-1が同定されました。

私の研究テーマはHTLV-1側というよりATLの病態研究でした。1995年に，内山先生のNIH時代の同僚であったUCSF Gladstone研究所のWarner Greene教授の研究室に留学したことが，HIV-1研究を始めたきっかけで，他の先生方のように強い意志をもってHIV-1研究を始めたわけではありませんでした。しかしながら，当時のサンフランシスコに留学したことが私のHIV-1研究への熱意を掻き立てたことは紛れもない事実です。当時，研究所の隣の San Francisco General HospitalでAIDS患者がどんどん亡くなっているを目の当たりにし，そのような状況のもとGolden Gate Parkで行われたAIDS walkに研究所のメンバー（なかにはゲイのカップルも複数いました）とともに参加し，AIDS撲滅を訴えました。しかしながら，留学中の1996年にバンクーバーで開催されたIASでHAARTの効果が華々しく発表されたのです。その光景は今でも目に焼き付いています。これでAIDSは治るといった（実際には違いましたが）参加者の熱狂は今でも忘れることができません。そのART開発に携われた満屋先生とこうしてお会いできていることが何よりの光栄です（笑）。

帰国後，2000年に助教になり，自分のラボを始めた際に，血液内科でいったいどんなHIV-1研究ができるかを考えました。結論は，アクセサリー蛋白Vifの研究です。理由は，血液内科でも扱いやすく，当時は研究者も少なく，なによりHIV-1の複製に重要だが機能が全く不明であったからです。幸い，Vifが中和する宿主抗HIV-1因子APOBEC3が同定され，その機能やVifとの相互作用に関して複数の報告をすることができました（図2）。現在は，Cureを目指した潜伏感染細胞を標的とした研究も行っています。

満屋　ありがとうございました。今やHIV感染症とAIDSの患者さんは

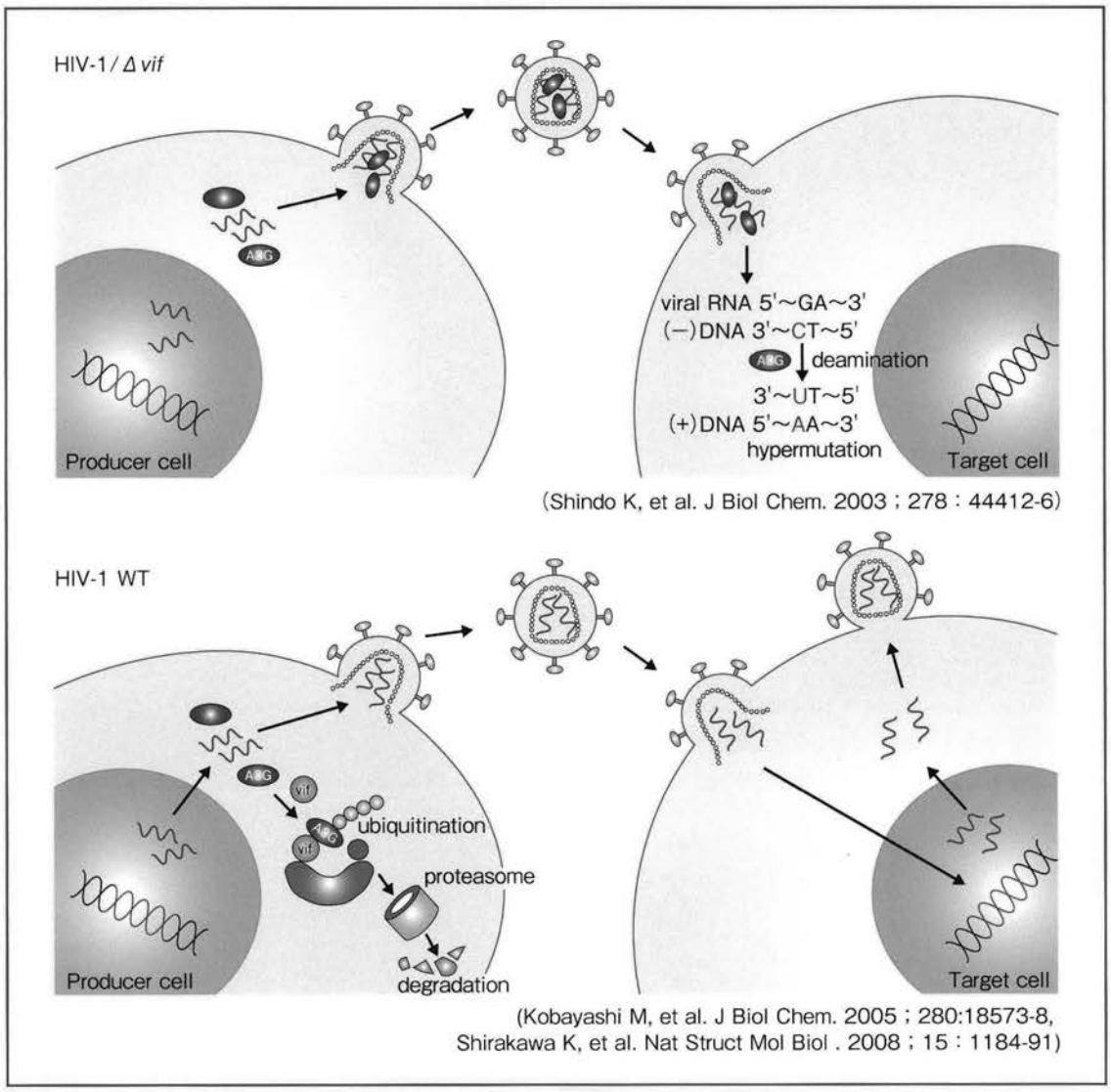


図2．APOBEC3GによるHIV-1複製抑制とVifの機能

（高折晃史先生ご提供）

治療により社会復帰し，天寿をほぼ全うできる時代となりましたが，各先生方がそれぞれのお立場からHIV/AIDS治療の黎明期から奮闘されてきた成果として，今の日本のHIV感染症とAIDSの治療の成熟があると，胸がいっぱいになるほど感激しています。

続いて2部では，これからのHIV診療の課題と展望について全員でディスカッションして参ります。

文　献

1）Matsushita S, Robert-Guroff M, Rusche J, et al. Characterization of a human immunodeficiency virus neutralizing monoclonal antibody and mapping of the neutralizing epitope. J Virol. 1988；62：2107-14.

2）Emini EA, Schleif WA, Nunberg JH,et al. Prevention of HIV-1 infection in chimpanzees by gp120 V3 domain-specific monoclonal antibody. Nature. 1992；355：728-30.

3）Trkola A, Kuster H, Rusert P,et al. Delay of HIV-1 rebound after

cessation of antiretroviral therapy through passive transfer of human neutralizing antibodies. Nat Med. 2005 ; 11 : 615-22.

4) Matsushita S, Yoshimura K, Ramirez KP,et al. Passive transfer of neutralizing mAb KD-247 reduces plasma viral load in patients chronically infected with HIV-1. AIDS. 2015 ; 29 : 453-62.

5) Scheid JF, Horwitz JA, Bar-On Y, et al. HIV-1 antibody 3BNC117 suppresses viral rebound in humans during treatment interruption. Nature. 2016 ; 535 : 556-60.

6) Borducchi EN, Liu J, Nkolola JP, et al. Antibody and TLR7 agonist delay viral rebound in SHIV-infected monkeys. Nature. 2018 ; 563 : 360-4.

7) Bar KJ, Sneller MC, Harrison LJ, et al. Effect of HIV Antibody VRC01 on Viral Rebound after Treatment Interruption. N Engl J Med. 2016 ; 375 : 2037-50.

8) Caskey M, Schoofs T, Gruell H, et al. Antibody 10-1074 suppresses viremia in HIV-1-infected individuals. Nat Med. 2017 ; 23 : 185-91.

9) Nishimura Y, Gautam R, Chun TW, et al. Early antibody therapy can induce long-lasting immunity to SHIV. Nature. 2017 ; 543 : 559-63.

10) Mendoza P, Gruell H, Nogueira L, et al. Combination therapy with anti-HIV-1 antibodies maintains viral suppression. Nature. 2018 ; 561 : 479-84.

11) Shirasaka T, Murakami K, Ford H Jr, et al. Lipophilic halogenated congeners of 2',3'-dideoxypurine nucleosides active against human immunodeficiency virus in vitro. Proc Natl Acad Sci U S A. 1990 ; 87 : 9426-30.

12) Ford H Jr, Siddiqui MA, Driscoll JS, et al. Lipophilic, acid-stable, adenosine deaminase-activated anti-HIV prodrugs for central nervous system delivery. 2. 6-Halo and 6-alkoxy prodrugs of 2'-beta-fluoro-2',3'-dideoxyinosine. J Med Chem. 1995 ; 38 : 1189-95.

13) Shirasaka T, Yarchoan R, O'Brien MC, et al. Changes in drug sensitivity of human immunodeficiency virus type 1 during therapy with azidothymidine, dideoxycytidine, and dideoxyinosine : an in vitro comparative study. Proc Natl Acad Sci U S A. 1993 ; 90 : 562-6.

14) Shirasaka T, Kavlick MF, Ueno T, et al. Emergence of human immunodeficiency virus type 1 variants with resistance to multiple dideoxynucleosides in patients receiving therapy with dideoxynucleosides. Proc Natl Acad Sci U S A. 1995 ; 92 : 2398-402.

15) Gatanaga H, Suzuki Y, Tsang H, et al. Amino acid substitutions in Gag protein at non-cleavage sites are indispensable for the development of a high multitude of HIV-1 resistance against protease inhibitors. J Biol Chem. 2002 ; 277 : 5952-61.

16) Gatanaga H, Das D, Suzuki Y, et al. Altered HIV-1 Gag protein interactions with cyclophilin A (CypA) on the acquisition of H219Q and H219P substitutions in the CypA binding loop. J Biol Chem. 2006 ; 281 : 1241-50.

17) Gatanaga H, Hayashida T, Tsuchiya K, et al. Successful efavirenz dose reduction in HIV type 1-infected individuals with cytochrome P450 2B6 *6 and *26. Clin Infect Dis. 2007 ; 45 : 1230-7.

18) Yamanaka H, Gatanaga H, Kosalaraksa P, et al. Novel mutation of human DNA polymerase gamma associated with mitochondrial toxicity induced by anti-HIV treatment. J Infect Dis. 2007 ; 195 : 1419-25.

第２部
これからのHIV診療の課題と展望

長時間作用型の抗HIV薬：１日１回から週１回，月１回投与へ

満屋　HIVの基礎研究と臨床研究の進展はとどまるところを知らず，今もなお急速な進歩を遂げつつあります。特に治療学の領域では多剤併用療法を指して1990年代半ばよりHAARTという呼称が使われるようになり，2007年以降はARTが正式に使われるようになりました。服用回数も1日1回が当たり前になり，3日に1回から週1回，月1回投与の抗HIV薬が登場しつつあり，さらに長時間作用薬剤も控えています。特にインテグラーゼ阻害薬(integrase strand transfer inhibitor；INSTI)を中心としたレジメンが飛躍的に進展している状況について，先生方のお考えを伺いたいと思います。

白阪　長時間作用型の登場による課題として，これまでは処方のために定期的な受診が維持できていた患者さんが，投与間隔があくことで受診するタイミングを逃したり，服薬に対する心構えが変わったりする可能性があります。今後，多忙でなかなか来院できない患者さんの受診スケジュール管理において新たなアプローチが必要かもしれません。

松下　確かに，アドヒアランス不良の患者さんにとって長時間作用型の薬剤は大きなメリットとなりますが，同時に治療から脱落してしまうリスクもあります。日本の患者さんは基本的に服薬アドヒアランスが良好ですので，適切な患者選択を行い，受診をサポートしていくことが重要かと思います。

立川　そうですね。どんな薬剤の組み合わせでも，服薬アドヒアランスが不良であれば薬剤耐性HIV-1が出現します。一方で，一定の内服率が確保できない途上国では，直接監視下療法(directly observed therapy；DOT)により抗HIV薬の定期接種を行い，地域全体のウイルス量を減少させる場合に長時間作用型の製剤はよいオプションになると期待しています。

髙折　長時間作用型の薬剤は，アドヒアランス不良の患者さんにとっては福音でしょうね。一方で，注射剤が日本の診療の現状にどのように変化を与えるか，また，2剤レジメンの長期的な薬剤耐性出現等の課題に関しては注視していく必要があると思います。

世界と日本におけるPrEP

満屋　世界的に注目されるHIV治療のトピックスの１つに，曝露前予防内服(PrEP)があります。世界と日本におけるPrEPの普及について，岡先生にご意見を伺います。

岡　米国では2012年にPrEPが承認され，予防による経済効果が認められています。世界的にはすでに44ヵ国以上で認可されており，途上国でも承認が進んでいます(図3)。一方，日本では予防医療に対する保険適用が進まず，世界に大きく遅れをとっている状況です。故David Cooper教授にも「なぜ日本はPrEPを推進しないのか」と問われ，国立国際医療研究センターの水島大輔先生と高野操先生に国外で短期間ながらPrEPを学んでもらいました。PrEPは高

立川 夏夫

額ですが，日本のようにHIV感染者の大半をMSMが占める場合はきわめて有効です。そこで，まずMSMのHIV感染頻度を把握するため，2017年に当センターにてセクシャルヘルス(SH)外来を開設しました。SH外来はMSM男性を対象に性感染症の検査と治療を行う研究ベースの専門外来で，水島先生が研究代表となってPrEPに関する研究を実施しています。SH外来でのHIV陽性頻度は約4.0/100 person-yearときわめて高いことが明らかになり，製薬企業より100例×3年間のエムトリシタビン・テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩配合錠の無償提供を受けました。PrEP投与例は間もなく120例となりますが，SH外来を受診する方々のPrEP希望は非常に多いです。当初はHIV非感染で3ヵ月に1回の定期受診が続くかと危惧していましたが，外来受診例は現在700例を超えようとしています。MSMの人たちは予防意識が高く，自身のセクシャルヘルスに向き合う姿勢があると実感しています。日本でもPrEPが拡大すれば希望するハイリスクの人たちは増えるはずですので，われわれはPrEPのハードルを下げるための取り組みを引き続き実施していきたいと思います。

2剤レジメンのPros and Cons

満屋　続いて，現在急速に拡大しつつある2剤レジメンについて，岡先生，立川先生にご意見をお伺いしたいと思います。

岡　2剤レジメンで今後普及が予想されるのは，INSTIのドルテグラビル(DTG)＋核酸系逆転写酵素阻害薬(NRTI)のラミブジン(3TC)の経口薬，およびINSTIのcabotegravir(CAB)＋非核酸系逆転写酵素阻害薬(NNRTI)のリルピビリン(RPV)の注射剤です。DTG＋3TCの2剤レジメンは第Ⅲ相試験GEMINI-1および2において3剤レジメンに対する非劣勢が示されました[1]。ただしGEMINI試験ではART未投与でおもな耐性関連変異の存在による耐性がなく，B型肝炎ウイルス(hepatitis B virus；HBV)未感染の被験者が選択されています。このため，実臨床でDTG＋3TCの2剤レジメンを導入できる患者層に制限があります。また，3TC耐性変異(M184V)は服薬率の低下によりすぐに出現しますので，知らないうちにDTG単剤療法になってしまい，DTG耐性出現のリスクも予想されます。3TCには長期毒性が少ない，費用対効果がよいというメリットがありますが，ART開始前の耐性検査ができる環境であれば，リスクを冒さず3剤レジメンで治療を開始するという選択肢も残ると思います。

一方，長期作用型注射剤CAB＋RPVの2剤レジメンについては第Ⅲ相試験FLAIRにおいて検討されており，48週時の結果により3剤レジメンに対する非劣勢がConference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI 2019)で報告されました[2]。CAB＋RPVの2剤レジメンは経口薬による導入期後，維持期に活用できるレジメンかつNRTI-sparingであるため，長期的治療を

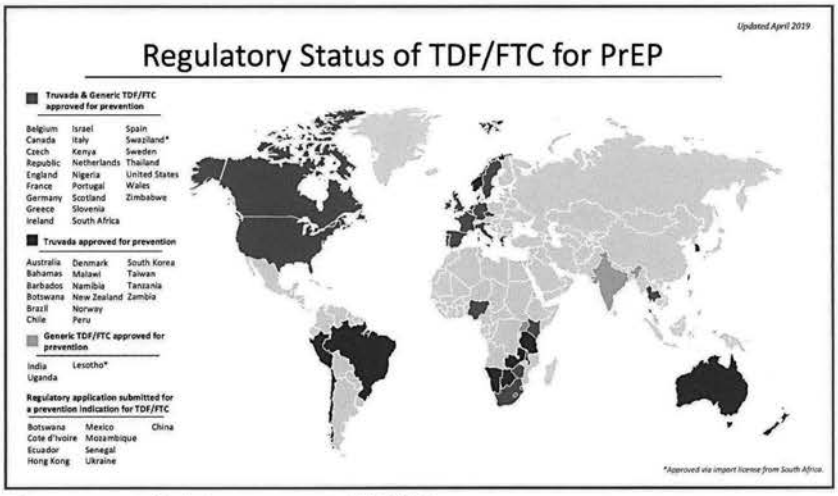


図3．PrEPに対するTDF/FTCの承認状況
(AVACホームページより引用．Image used with permission-https://www.avac.org/infographic/regulatory-status-tdfftc-prep.)

考えるうえでよいオプションになり得ると感じています。

立川　実臨床で2剤レジメンが導入されるのは，3剤レジメンのNRTIによる副作用が問題となり，2剤レジメンに移行するケース，そして3剤レジメンで血中HIV RNA量のコントロールに問題がないものの，QOL向上を目指して2剤レジメンを導入されるケースです。同じ2剤レジメンであっても，患者背景が異なる可能性を念頭に置いて診療に当たる必要があります。

安全な患者選択については，2剤レジメンを検討した臨床試験では少なくとも6ヵ月間は安定した抗レトロウイルス学的失敗の経験がなく，HBV未感染で，切り替え前6ヵ月間以上においてウイルス学的抑制（HIV-1 RNA量が50copies/mL未満）が得られている抗HIV薬既治療患者において有用性が示されました。薬剤耐性への懸念から導入は慎重に判断すべきですが，複数の試験結果から導入条件を標準化することにより，2剤レジメンがよい適応となる症例の特定が可能と考えられます。

満屋　ありがとうございました。DTGはBICやCAMとも交差耐性を示しますので，2剤レジメンについても慎重に導入する必要がありますね。

感染者・発症者の層別対応

満屋　次に，HIV感染者およびAIDS患者をどのように層別化し対応していくべきか，白阪先生にお考えを伺います。

白阪　HIV感染者およびAIDS患者の層別対応とは，薬剤選択をどう考えるかです。層別化の条件として，生活が規則正しいか，服薬を規則正しくできるか，服薬への心理的抵抗の大小，毎日服薬が可能か・月1回なら可能か，服薬か注射かを見極めていく必要があります（表1）。さらに認知機能など中枢神経系の機能が保たれているか，服薬等をサポートしてくれる方が身近にいるか，具体的にその頻度，程度はどのくらいか，女性の場合は妊娠の可能性があるかどうか，HBV・HCV共感染の有無や開始時のウイルス量・CD4数がどの程度か，薬剤耐性の有無についても考えなくてはなりません。服薬アドヒアランスが良好な日本ではこれまでART前の耐性検査が積極的に実施されてこなかった背景がありますが，DTG耐性の可能性を考えると，ART導入前の耐性検査が重要になってくるでしょう。また服薬継続が可能な経済的・社会的安定性があるか，ドラッグ等の薬物使用状況はどうか，生活習慣病や冠動脈疾患，肝疾患などの合併症があるかも層別化の重要な条件となります。

さらに高齢化への対応として，認知機能の問題に伴う剤形選択や併用注意・禁忌薬のチェック，飲み疲れへの対応，ARTをいつまで継続するかといった課題まで含めて考えていく必要があります。

白阪 琢磨

表1．AIDS患者の層別化の条件

感染者・発症者の高齢化への対応 ⇒ 薬剤選択？
生活は規則正しい？
服薬は規則正しくできる？
服薬への心理的抵抗の大小？（生きがい？）
毎日服薬可能か？/月1回なら可能か？
服薬か注射か？
認知機能など中枢神経系の機能は？
服薬等をサポートしてくれる方が身近にいるか？
その頻度，程度は？
妊娠の可能性は？
HBV，HCVなどの共感染は？
開始時のVL，CD4数はどの程度か？
薬剤耐性はあるか？
経済社会的安定性は？
使用薬物は？（併用注意，禁忌薬のチェック）
合併症は？（生活習慣病，冠疾患，肝疾患など）
飲み疲れへの対応も

（白阪琢磨先生ご提供）

満屋　ありがとうございました。松下先生，日本での層別対応を考えるにあたって，まだ保健医療サービスが行き届かない層についても考える必要があるかと思います。

松下　検査に行かない無関心層，つまりHard-to-Reach Populationは減少しているものの，依然としてHIV感染者およびAIDS患者を合わせた新規報告件数は年間1,300例を超えています[3]。これまでにさまざまなコミュニティーが啓発活動および検査イベントを行ってきましたが，残されたHard-to-Reach Populationを把握し，アプローチするための新たな取り組みが今後必要となるでしょう。

HIVのコントロールができている地域とできていない地域が明確に分かれる米国では，2019年にトランプ大統領が10年以内にHIV禍撲滅を目指すことを宣言し，そのための予算が組まれました。米国の都市部における新規感染率がPrEPの成果で半減し，それでも行き届かない地域への介入に国が本格的に乗り出した形です。PrEPのような予防戦略が可能となった今，日本でも行き届かなかった層へ積極的に介入していく強い意志が行政側にも求められるのではないかと感じています。

おわりに："Cure"への道

満屋　最後に，HIV感染症とAIDSの"Cure"への道について，各先生方のお考えと期待をお伺いしたいと思います。2019年3月に報告されたLondon Patientは，ホジキンリンパ腫に対し化学療法施行後，HIV耐性の突然変異型CCR5を有する提供者から幹細胞移植を受けたことで18ヵ月間にわたり体内のウイルス量が減少し続け，HIV-1が検知できない水準となりました[4]。化学療法，幹細胞移植ともにHIV感染の標準治療とはなりませんが，"Cure"への道が少しずつ示されつつあるのではないかと思います。潟永先生，どのようにお考えですか。

潟永　ウイルス量の減少から根本的な除去に導く方法として，リザーバー細胞に薬剤を加えてウイルスを活性化し，活性化したウイルスを目印に免疫システムがリザーバー細胞を殺す"kick and kill法"が考案されましたが，実臨床への応用はなかなか難しい技術です。また，これまでに"Cure"とされる唯一のBerlin patient，今回のLondon patientでも脳ミクログリア細胞のウイルス量までは測定されていません。われわれの検討では，AIDS死亡後の剖検でマイクログリアなど脳内の感染細胞がきわめて長期にわたって残存することが明らかになっています（図4）[5]。つまり，血中のウイルスは検知できない水準でも，中枢神経系や脳にプロウイルスが残っていれば，HIV関連神経認知障害（HAND）などを発症する可能性は否定でき

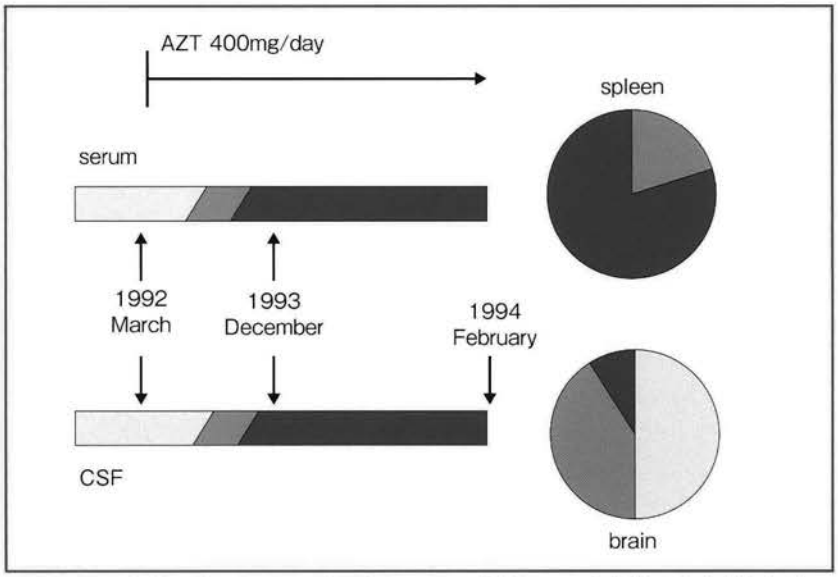


図4．AIDS患者の脳におけるプロウイルスの多様なAZT感受性は脳内感染細胞の長期残存を示唆している
□：AZT感受性HIV，■：AZT中等度耐性HIV，■：AZT高度耐性HIV．
（文献5より引用）

ません。どの基準をもってHIVの“Cure”と考えるかが難しいですね。

松下　Berlin patientが“Cure”と判断されたことを受け，国際エイズ学会(IAS)ではHIVのCureに向けたワーキンググループを設立し，2012年にオピニオンを発表しました[6]。しかしBoston patientsやMississippi babyはリバウンドし，早期介入により長期寛解しているANRS VISCONTI StudyのFrench teenagersとBerlin patientだけがDurable control of HIV infection in the absence of ART，すなわちHIV remissionを達成している状況です[7]。ただ，French teenagersはFunctional Cureというべき状態であり，“Cure”といえるのは幹細胞移植を受けたBerlin patient，London patientの2例のみです。

London patientとBerlin patientを比較すると**表2**のようになります。移植前の遺伝学的背景としてBerlin patientがCCR5Δ32/wtのヘテロ接合変異であったのに対し，London patientはCCR5wt/wtのホモ接合変異であり，副作用が強い全身放射線照射を施行せずに幹細胞移植が可能でした。さらにLondon patientは抗胸腺細胞グロブリン(ATG)ではなく，抗CD52抗体製剤でT細胞をdepleteできており，2例の比較から学ぶところが多々あります。ウイルスの細胞指向性は2例ともCCR5指向性HIV（R5ウイルス）であり，CXCR4指向性HIV（X4ウイルス）の混在は否定できないものの，R5ウイルスであればCCR5をダウンレギュレーションすることでウイルス抑制・排除に繋がることが示唆されました。このことは臨床にも大きなインパクトを与えるのではないかと考えています。

味澤　“Cure”は最終的に目指すべきゴールですが，たとえば結核はイソニアジド・ストレプトマイシン・パスを併用しても約2割が再発していました。強力なリファンピシン，ピラジナミドを含む短期化学療法の登場によってようやく結核の“Cure”が達成できたといえます。HIV感染症ではARTを中止すれば100%再発しますので，結核よりも“Cure”への道は遠いだろうと感じています。幹細胞移植は画期的な治療法ですが，全身放射線照射を含めてリスクがきわめて高い治療法であるという点が懸念されます。

高折 晃史

高折　しかし，Berlin patientに続きLondon patientが報告された意義は，大きいと思います。血液内科の立場から言わせていただければ，これら患者の治療は決して標準的な治療法には現時点でなり得ないとはいえ，これら症例から学ぶべきことは多く，今後の“Cure research”が進展することを期待したいと思います。

立川　患者さんは治療を必要としない“Cure”を希望されますので，ARTを開始する際には飲み疲れの

表2．造血幹細胞移植にてHIV感染が治癒した2症例の比較

症例	London　Patient	Berlin patient
移植前の遺伝的背景	CCR5WT/WT	CCR5WT/Δ32
感染ウイルスのトロピズム	R5ウイルス	R5ウイルス
HSCTが適応された合併疾患	ホジキンリンパ腫	急性骨髄性白血病(AML)
HSCTの回数	1回	2回
HSCT前処置(全身放射線照射)	施行せず	施行
HSCT前処置(化学療法)	減量強度前処置	骨髄破壊的前処置
HSCT前処置(T-cell depletion)	抗CD52(アレムツズマブ)	抗胸腺細胞グロブリン(ATG)
GVHD	軽度	軽度
T cell donor chimerism	100%	100%

(Gupta, et al. CROI 2019より作成)

可能性も考え，「何年か後にはテクノロジーの進歩で“Cure”への道が開けるかもしれない，そのときにリザーバー細胞が少ないほうがひょっとすると有利になる可能性もあります」とお伝えするようにしています。

松下　リザーバー量を減少させるうえで重要となるのは，急性期における早期治療開始です。急性期の早期治療はリザーバー細胞の減少だけでなく，CD4細胞の回復やHIVの変異率の低下，さらに他者へのウイルス感染率の低下などに影響することが示唆されており，コミュニティセンターを通じて早期検査・早期治療開始の重要性を伝えていく必要があるでしょう。「スティグマがあるからできない」と立ち止まっているとスティグマは解消されませんので，検査のハードルを下げる取り組みが今後求められると思います。

満屋　ご指摘の通り，「スティグマがある」と唱えるだけではスティグマは軽減も解消もされません。スティグマは治療の進歩と理解の進展によってこそ軽減していくことを，今現在感染している患者さんたちにお伝えしていく必要がありますね。

長時間作用型の抗HIV薬やPrEP，２剤レジメンの登場により，HIV感染症とAIDSの“Cure”への道が少しずつ開かれつつあります。こうした治療の進歩は，『HIV感染症とAIDSの治療』を創刊した当時には想像もできませんでした。この10年の科学と臨床の進展において，われわれがその一助になり得たとすると大変幸せに感じる次第です。次の10年，20年の進展に向けて，次世代のヘルスケアプロフェッショナルの方々がHIV感染症とAIDSの臨床と基礎医学の研究に参加されることを強く願いまして，この座談会を終えたいと思います。

ありがとうございました。

文　献

1）Cahn P, Madero JS, Arribas JR, et al. Dolutegravir plus lamivudine versus dolutegravir plus tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection (GEMINI-1 and GEMINI-2)：week 48 results from two multicentre, double-blind, randomised, non-inferiority, phase 3 trials. Lancet. 2019；393：143-55.

2）塩野義製薬プレスリリース(2019年3月18日）[http://www.shionogi.co.jp/company/news/2019/qdv9fu000001g3ho-att/20180318_01.pdf]

3）厚生労働省エイズ動向委員会．平成29（2017）年エイズ発生動向[http://api-net.jfap.or.jp/status/2017/17nenpo/h29gaiyo.pdf]

4）Gupta RK, Abdul-Jawad S, McCoy LE, et al. HIV-1 remission following CCR5Δ32/ Δ32 haematopoietic stem-cell transplantation. Nature. 2019；568：244-8.

5）Gatanaga H, Oka S, Ida S, et al. Active HIV-1 redistribution and replication in the brain with HIV encephalitis. Arch Virol. 1999；144：29-43.

6）International AIDS Society Scientific Working Group on HIV Cure, et al. Towards an HIV cure：a global scientific strategy. Nat Rev Immunol. 2012；12：607-14.

7）Deeks S, Lewin SR, Zacks J, et al. International AIDS Society global scientific strategy：towards an HIV cure 2016. Nat Med. 2016；22：839-50.

ガイドライン改訂のPoints

「DHHSガイドライン改訂のポイント」

独立行政法人国立病院機構大阪医療センター
臨床研究センター長／HIV/AIDS先端医療開発センター長
白阪 琢磨
Takuma Shirasaka

はじめに

前回(2018年5月号)，本コーナーを執筆して以後，DHHSガイドラインは2018年10月と2019年7月の2回の改訂[1) 2)]がなされ，HIV感染症の治療の進歩は著しい。現在では適切に治療を受けているHIV陽性者の余命は非感染者のそれと大差ないまでになり，HIV感染症は文字通り慢性疾患となった。最近では，抗HIV療法の服薬アドヒアランスに問題がなく，血中ウイルス量が感度未満を半年以上の間，継続できていれば，パートナーに性行為でも感染が示されなかったという大規模臨床研究の結果[3)-5)]が報告され，これは「U=U(Undetectable=Untransmittable)」キャンペーンとしてHIV陽性者の人権問題との視点から世界で展開されている[6)]。

1981年に米国から原因不明の免疫不全症(のちに後天性免疫不全症候群：AIDSと命名)が報告され，病原体であるHIVが1983年に発見された。1985年にはHIVに対する抗体検査が承認され，同年，満屋裕明博士らが米国立癌研究所で世界最初の抗HIV薬ジドブジン(AZT)を報告し，HIV感染症の臨床が現実のものとなった。その後，HIV感染症の治療の分野で多くの進歩があったが，1996年，カナダのバンクーバーで開催された第11回国際エイズ会議で，RT-PCR法によるHIV-1のウイルス量の半定量の報告や，新たなクラスであるHIV-1プロテアーゼ阻害剤(protease inhibitor：PI)の報告という新時代を切り開く発表があり，それらの成果を基に，抗HIV療法のガイドラインが世界に提示された。当時，highly active antiretroviral therapy(HAART)と呼ばれた抗HIV薬3剤以上の多剤併用療法は，やがてanti-retroviral therapy(ART)と呼ばれるようになったが，治療の本質は変わっていない。1997年11月には米国保健福祉省(Department of Health and Human Services：DHHS)らによる「成人および青少年HIV-1感染者における抗レトロウイルス薬の使用に関するガイドライン(以下，DHHSガイドライン)」が作成され，インターネット上のDHHSのホームページに提示された。DHHSガイドラインは抗HIV療法の進歩とともに，毎年のように改訂されてきた。本項ではガイドラインの改訂上のポイントに焦点を絞って概説する。一部意訳した部分があることをご了承いただきたい。DHHSガイドラインはHIV感染症治療の最新の教科書ともいえるので，是非，一読されたい。

今回の主な改訂点

主なキードラッグがPIからインテグラーゼ阻害剤(integrase strand transfer inhibitor：INSTI)に変わったことに変更はなく，推奨薬は1日2回が1日1回となり，多くは1日1剤の配合錠となった。近年承認されている新薬は，抗ウイルス効果に優れ，副作用も格段に少なくなり，飲みやすくなった。ARTで血中のウイルス量(viral load：VL)も測定限界値未満を持続できれば，本人の健康維持はもちろん，他への感染も実質的にないといえるまでになり，HIV感染症は治療できる慢性の疾患となった。

DHHSガイドラインでは，これまでと同様に主な改訂点が初めの頁“What's New in the Guidelines?”に示されている(**表1**)。各章では，抗HIV療法の考え方から，開始時期や推奨の組合せなどを，臨床試験結果や発表された論文に基づいて，詳細に検討したうえで記載されており，推奨の程度(A～C)と推奨の根拠(Ⅰ～Ⅲ)が随所に書き込まれている。引用文献も広範に網羅されているので，DHHSガイドラインは抗HIV療法を理解するのに最適な教科書ともいえる。一度，DHHSガイドラインを熟読しておくと，以後は，ハイライトされた改訂点を中心に読めばよい。

表1．DHHSガイドラインの主な改訂点

2018年10月25日の改訂
○薬剤耐性検査
薬剤耐性変異を調べるためにHIV感染細胞のプロウイルスDNAの薬剤耐性遺伝子変異検査の利用についての新たな情報を加えた。
○トロピズム検査
ウイルス量が感度未満のHIV陽性者にCCR5レセプター拮抗薬のマラビロクを処方する前に感染しているHIV-1のトロピズム（CXCR4指向性かCCR5指向性か）を調べるために，HIV感染細胞のプロウイルスDNAの遺伝子解析からトロピズムを調べることを推奨する。
○DTG含有ARTと服用妊婦の神経管欠損児との関連について
妊娠時にDTG投与を受けた妊婦から産まれた児で神経管欠損が生じるリスクが増加したことを示唆する予備的報告がボツワナからなされた。これを基にガイドラインでは関連箇所をアップデートした。初回治療の推奨レジメン，ウイルス学的失敗，女性とHIVなどである。
○初回治療の推奨レジメン（What to Start）
・ビクテグラビル（BIC）/TAF/FTC（ビクタビ®：BVY）
本剤は新たなINSTIであるBICにTAF/FTCを含むもので，1日1錠としてFDAに承認された。多くの陽性者に対する初回療法の推奨薬として位置づけられた。
・EVG/cobi/FTC/TAF（ゲンボイヤ®）あるいはEVG/cobi/FTC/TDF（スタリビルド®）
これらはコビシスタット（cobi）というチトクロームP4503A4を阻害する薬理学的作用増強剤を含んでおり，他の薬剤との相互作用を増大させる可能性を鑑みて代替えとした。またEVGはDTG，BICよりも耐性を獲得しやすいためでもある。
・DTG+3TC
ABC，TAF，TDFを使用できない，あるいは適していない症例で，初回治療に推奨される初めての2剤療法である。
※本邦未承認薬は割愛した。
○ウイルス学的失敗
・新たな報告や第一線のART治療の失敗例に関する記述を更新した。
・編集委員は多剤耐性HIVに対してはDTGが現時点で唯一あるいはほとんどない選択肢の1つであることは認めているが，妊娠あるいはその可能性のある婦人でのDTG使用についての記載を更新した。処方医と妊娠あるいはその可能性のあるHIV陽性婦人はもし，DTG服用中に妊娠した場合の胎児の神経管欠損が発生するリスクと，DTGを処方せずに有効でないARTによってウイルス量が抑えられず母子感染を引き起こすリスクの両方を十分に考えてから，DTGを開始するか，あるいは継続するかの選択を行うことが重要である。
※本邦未承認薬は割愛した。
○ウイルス学的抑制ができている症例でのARTの適正化（Optimaizing AntiretroviralTherapy in the Setting of Viral Suppression）
・タイトルをこの状況での薬剤変更から適正化の表現を変更した。
・変更時には症例で利用可能な全ての薬剤耐性検査結果に目を通し評価することの重要性を改訂委員会として強調している。
・ウイルスが感度未満の症例でのプロウイルスDNAを用いた薬剤耐性検査の役割も議論している。
・改訂委員会はレジメン変更前に妊娠の可能性のある方では，妊娠検査を推奨し，INSTI使用についての推奨内容を提供している。
・変更の試験でのいくつかの抗HIV薬の組合せについての治験結果を更新し，議論している。
○薬物の暴露と臨床効果の関係（exposure-response relationship）および薬物モニタリング
・ガイドラインから削除し，薬物間相互作用における薬物モニタリングは薬物間相互作用のセクションに移動させた。
○その他のアップデート
・BVY関連情報などの該当部分を更新した。
・HCV/HIV共感染
・抗HIV薬の副作用
・主なARTの月平均費用
・薬物相互作用
・腎機能不全，肝機能不全症例での推奨される

2019年7月10日の改訂
今回のガイドライン改訂では3つのセクションに焦点を当てて改訂された。
(1)HIV陽性トランスジェンダーの項を設けた。
(2)物質使用症（Substance Use Disorders）とHIVは，かつて「HIVと違法薬物使用者」と称していた章を全く新たに書き直した。
(3)HIV-2感染症
である。残りの部分の改訂は本年の後期に改訂の予定である。
○HIV陽性トランスジェンダー
トランスジェンダーやノンバイナリーな人々はHIVの過度な負荷を抱えている。最近では，トランスジェンダー女性の14%，トランスジェンダー男性の2%がHIV陽性という（米国）。これらの人々に特異的なHIVケアが必要であり，改訂委員会では新たなセクションを設けた。このセクションでは次の項目に焦点を当てている。
・服薬アドヒアランスへの潜在的バリアを低くし，ウイルス抑制を持続するためにジェンダー肯定的ケアモデル内でのHIVケアサービスの提供の重要性。
・ジェンダー肯定的ホルモン治療の役割とこれらの薬物とある抗HIV薬との潜在的相互作用。
・HIV陽性トランスジェンダーの人々のジェンダー肯定的ホルモン治療の健康への潜在的インパクト。
○物質使用症（SUD）とHIV
委員会は物質使用症（substance use disorder；SUD）はHIV陽性者に流行しており，良くない健康状態に寄与しているので，SUDのスクリーニングをクリニックでもルーチンに行うべきである。ここで言う物質とは，アルコール，ベンゾジアゼピン，大麻類，クラブドラッグ，アヘン，コカイン，覚醒剤，タバコである。
これらの情報とHIV陽性者の健康への影響，SUD症例の取り扱いにおけるケア提供者の役割，HIV陽性者のケアやARTにおけるSUDが及ぼすインパクト，SUDの治療のオプションなどに焦点を当てている。
○HIV-2　感染症
HIV-2単独感染やHIV-1とHIV-2の共感染症例のARTに焦点を当てている。
・HIV-2と診断されれば，HIV-1と同様，疾患の進行と他への感染阻止のために早期に治療すべきであると示唆されている（AⅢ）。
・HIV-2感染症に対する無作為比較臨床試験の結果はまだないが，2種類の単一群試験結果から，INSTIを含む組合せが良好な結果を示した（AⅡ）。この結果を基に，委員会としてはHIV-2感染症の初回治療にINSTIを含む併用療法を勧める。代替えとして，ブーストPI（DRVあるいはロピナビル（LPV））が勧められる（BⅡ）。

（文献1，2より筆者作成）

ARTの開始基準（Initiation of Antiretroviral Therapy）

ARTが登場した1996年頃は，ART後のウイルス量の減少速度に基づく推定から約3年半でHIVが体内から駆逐されるかもしれないとされ，“Hit HIV, Early and Hard”とのかけ声で早期治療が開始された。しかし，実臨床では抗HIV薬の副作用，薬物相互作用，服用回数，1日あたりの剤数，剤形，味覚などのQOL上の課題が多く指摘され，HIVの駆逐を目指した「早期治療」から，まずは免疫機能の回復あるいはAIDS発症遅延に主眼を置いた方針となり，開始時期はCD4数が200/μLを切らないあたりへと遅らされるようになった。その後，HIVが体内から駆逐されるには60年以上を要するという研究結果も報告され，生涯の治療を念頭に置くこととなった。一方で，抗HIV薬，製剤の開発が進み，より有効で，副作用は少なく，剤形は小さく，QD（*quaque die*；1日1回）さらにはSTR（single tablet regimen）の配合錠も出現してきた。さらに，ARTによりAIDS発症のみならず，AIDS以外の血管の炎症による合併症や非AIDS悪性疾患の出現も減ること，最近ではウイルス量が長期にわたって測定限界値未満の陽性者から他へのHIV伝播も防げることも示され，DHHSガイドライン上，ARTの開始基準はCD4数によらず全てに勧められるようになり，現在も変更はされていない（表2）[7]。

1．服薬アドヒアランスの重要性

前述のように，薬剤開発が大きく進歩したため患者の服薬による負担は減少したが，服薬アドヒアランス維持が重要であることは今も変わりはない。DHHSガイドラインでは，「ARTの開始にあたっては，患者自身にARTの利点と考慮事項，さらに治癒をもたらす治療ではないことも伝え，十分に理解を得て，服薬アドヒアランスを最高に維持するための方策を強調する」ことが重要とされている。また，早期治療開始は服薬について患者自身の準備ができていることが前提である。医療従事者が，DHHSガイドラインの推奨に従うとはいえ，本人に十分な説明を行わず，本人の納得を得ないままに，本人の準備状況を確認せずに治療を開始するのは治療失敗に繋がりかねない。その点，DHHSガイドラインでも「症例によっては，臨床的あるいは精神，心理，社会的要因でARTの開始を遅らせる場合もある」と述べ，「ただ，そのような場合でも，困難を取り除くようにチームで関わり，治療は可能な限り早く開始するのがよい。」と述べている。

2．助成制度の利用

本邦において，HIV感染症は身体障害者手帳（免疫機能障害）の対象疾患であり，ART開始で本制度を利用する場合には，手帳取得申請などの手続きが必要であり，例えば決まった項目を28日以上あけて2度の検査結果が必要であり，主治医も事前に制度につき理解しておく必要がある。治療開始前にソーシャルワーカーに相談をするのも有用だろう。

表2．ARTの開始基準

1．ARTはCD4数によらず，HIV関連疾患やHIV関連死を減らすため，全てのHIV陽性者に開始が勧められる。
2．ARTはHIV伝播を防ぐためにもHIV陽性者に開始が勧められる。
3．ARTの開始にあたっては，患者自身にARTの利点と考慮事項を十分に教え，服薬アドヒアランスを最高に維持するための方策を強調することが重要である。症例によっては，臨床的あるいは精神社会的要因でARTの開始を遅らせる場合もあると思われるが，治療は可能な限り早く開始するのが良い。
4．本邦ではART開始時に社会制度を利用する場合が多いので，開始前に制度を検討する。

（文献7より引用）

ARTの推奨レジメン（What to use）

1．標準のキードラッグとバックボーン

初回治療のARTはキードラッグとバックボーンの組合せが基本である。バックボーンとして核酸系逆転写酵素阻害剤（nucleoside reverse transcriptase inhibitor；NRTI）2剤であり，キードラッグとしてはINSTI，非核酸系逆転写酵素阻害剤（non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor；NNRTI）あるいは薬物動態上の作用増強剤（コビシスタット[cobi]かリトナビル[RTV]）を加えたPIの中からいずれかを選ぶのが標準とされてきたが，最近はINSTIに絞られている。

2．初回治療の推奨

昨年の改訂から初回治療で推奨する組合せが2種類提示された(表3)。組合せⅠは多くに勧められる組合せで，組合せⅡは，ある臨床状況で勧められる組合せである。前者はウイルス学的に良好で，忍容性と副作用のプロファイルに優れ，服用しやすい組合せである。しかし，臨床現場では，他の組合せのほうが好ましい状況があるのも現実であり，そういう臨床状況で有益な組合せの例がDHHSガイドラインに示されている。

3．NRTIの選び方

前述のように，ARTはバックボーン(NRTI)とキードラッグ(INSTI, PI, NNRTI)を組み合わせる点では，組合せⅠも組合せⅡも同じである。NRTIの古典的組合せでは，アバカビル(ABC)＋ラミブジン(3TC)，テノホビルアラフェナミドフマル酸塩(TAF)＋エムトリシタビン(FTC)，テノホビルジソプロキシルフマル酸塩(TDF)＋FTCのいずれかから選択する。いずれも配合錠で処方できるし，最近では，さらにキードラッグとバックボーンとを併せた1日1錠の配合錠に既に含まれている。NRTIの選択上のポイントを

表3．推奨の組合わせ

組合せⅠ：初回治療で多くの症例に推奨する組合せ(アルファベット順)

1) INSTIと2NRTIの併用療法(注1)
- BIC/TAF/FTC(AI)
- DTG/ABC/3TC(ただしHLA-B*5701陰性)(AⅠ)
- DTG＋tenofovir*/FTC(*TAFあるいはTDFいずれもAⅠ)
- RAL＋tenofovir*/FTC(*TDF；BⅠあるいは*TAF；BⅡ)

注1：妊娠あるいは妊娠の可能性があれば選択前に表4の注釈に目を通すことが必要である。

組合せⅡ：症例の特徴や必要性から選択する推奨の組合せ

この組合せは効果，忍容性共に優れているが，盲検の臨床データが乏しかったり，一部上記よりも不利益があるかもしれない。しかし，それぞれの臨床状況(表4)では好ましい組合せである(本稿ではAⅠ，AⅡ，BⅠ，BⅡを掲載した)。

1) INSTI＋2NRTI(注1)
- EVG/cobi/tenofovir*/FTC(*TAFあるいはTDFいずれもBⅠ)

2) ブーストPI＋2NRTI(一般にDRVがATVより選ばれる)
- DRV/cobiあるいはDRV/r＋tenofovir*/FTC(AⅠ)
- ATV/cobiあるいはATV/r＋tenofovir*/FTC(BⅠ)
- DRV/cobiあるいはDRV/r＋ABC/3TC(ただしHLA-B*5701陰性)(BⅡ)

3) NNRTI＋2NRTI
- EFV＋tenofovir*/FTC(*TDF：BⅠ，EFV＋TDF/3TC：BⅠ，*TAF；BⅡ)
- RPV/tenofovir*/FTC(BⅠ)(VL＜105copies/mL，かつCD4数＞200/μL)

4) ABC，TAF，TDFが使えないか，適していない場合
- DTG＋3TC(BⅠ)

1) 3TCはFTCと相互に入れ替えてもよい。
2) TDFとTAFはいずれもテノホビル（TFV）の活性体である。
3) ブーストPIとは抗HIV薬の代謝酵素の活性を阻害し抗HIV薬の血中濃度を増強する薬剤で，Pharmacokinetic enhancers(PK enhancers)と呼ばれ，現在，リトナビル(RTV)とコビシスタット(cobi)があり，いずれもCYP3A4の強力な阻害剤である。
4) RALは，RAL 400mg BID(800mg/日) あるいはRAL 600mg 2錠QD(1,200mg/日) で処方可能である。

【推奨の強さ】 A：強い，B：中等度，C：オプション。
【根拠の評価付け】 Ⅰ：無作為コントロール臨床試験の結果，Ⅱ：よくデザインされた非無作為試験，あるいは，長期間の臨床アウトカムを有する観察コホート研究，Ⅲ：専門家の意見。

(文献2より引用)

簡単に述べる。実際には主に2種類の配合錠が選択可能であり，ABC+3TCかTAF(あるいはTDF)+FTCのいずれかを選択することとなる。後者のTAFあるいはTDFはいずれも抗HIV作用を示すテノホビル(TFV)のプロドラッグである。TFVには抗HBV作用もある。前者のABCは欧米で過敏症の報告があり，関連するHLA-B*5701のチェックが特に欧米では必須である。TFVは近位尿細管障害や骨密度の低下をきたすので，TAFやTDFの副作用でもあるが，TAFではTFVの標的細胞内での濃度は十分達成できるが，血中濃度を低くできるので，TFVによる腎や骨での副作用がTAFでは少ない。この点でTDFよりもTAFが好まれる。またTDFにはTAFと違いコレステロール値を下げる作用がある。ABCはTDFに比べて腎不全例でも容量調整が不要であり，腎毒性が少なく，骨密度への影響も少ない。しかし，ABCは全例ではないが，いくつかの観察研究で冠血管イベントとの関連の報告もある。後述のようにABCを含まないドルテグラビル(DTG)+3TCが有効性，安全性ともに標準治療に比べ非劣性であったという二重盲検臨床試験結果が報告されており，今後，初回治療でABCを含まない治療が選択される可能性がある。FTCと3TCは構造式も類似しており，副作用がほとんど報告されておらず，場合によっては相互交換可能と記載されている。

4．キードラッグの選び方

キードラッグにはINSTI，PI，NNRTIの3クラスの薬剤が挙げられる。これらの中から有効性，薬剤耐性に対するgenetic barrierの高さ，副作用プロフィール，飲みやすさなどから選択する。実臨床ではさらに，患者の合併症，併用薬，薬剤相互作用も考慮に入れて選択する。

DHHSガイドラインでは，二重盲検大規模臨床比較試験の結果，有効性に優れ，副作用がほとんどなく，薬物相互作用もほとんどなく，1日1錠などの服用しやすさの点から，DTG，ビクテグラビル(BIC)/TAF/FTC，ラルテグラビル(RAL)というINSTIが第一選択のキードラッグとされた。同じINSTIのエルビテグラビル(EVG)を含むEVG/cobi/FTC/TAF配合錠はgenetic barrierが低い点，作用増強剤cobiとの薬物相互作用の観点から組合せⅡに移った。欧州では，genetic barrierが高く，耐性発現が稀で，副作用も少ないダルナビル(DRV)などのPIも第一選択に加わっている[8]。Europian AIDS Clinical Society(EACS)のガイドライン[9]を文献に示したので参照されたい。

2剤併用療法

DHHSガイドラインの初回治療の推奨レジメンのセッションで，ABC，TAF，TDFのいずれも処方できない症例に対して，DTGと3TCの2剤併用療法が勧められた(BI)。抗HIV療法の国際的ガイドラインが1996年に初めて提唱されて以来，ARTの基本は3剤以上の抗HIV薬を組み合わせる多剤併用療法であったが，今回は，条件付きであるものの，初回治療の選択レジメンに2剤併用療法が記載され，レジメン選択に新たな道が開かれたといっても過言ではない。DTG+3TCの2剤併用レジメンは，初回治療とスイッチという二つの大規模臨床試験を実施し，いずれもDTG+TDF/FTC 3剤併用療法という標準的推奨レジメンとの効果と安全性についての比較試験であったが，DTG+3TCの非劣性が示された。3TCは1995年に米国FDAによってAZTとの併用を条件に承認されて以来，24年間，多くの陽性者に処方されてきた抗HIV薬で，近年は抗HBV薬としても処方されている。その臨床経験から安全性に優れた抗HIV薬という評価を得ている。ただ，3TCの単剤投与では耐性変異が入りやすい薬剤であり，治療では他の抗HIV薬との併用が必須である。3TC+DTGの2剤併用レジメンは，抗ウイルス効果が強力で優れたDTGとの併用であり，臨床試験結果からは，懸念された有効性においても標準治療との比較で非劣性が示され，今後，考慮されるべき組み合わせである。DTG/3TCの課題としてはHBV共感染の問題とpreexistingな3TC耐性変異の影響と考える。

妊娠早期におけるDTG服用について

前回の改訂に続き，今回の改訂版でも注意を呼びかけている。近年，DTG服用妊婦の新生児に神経管欠損症(neural tube defect：NTD)の発生増加の報告がされ，妊婦または挙児希望の女性に対してのDTG処方

表4．初回治療でDTGを含むINSTIを処方する場合の留意点

○妊娠の可能性のある女性には，妊娠反応の検査をART開始前に実施することが推奨される(AⅢ)。これは，妊娠時にDTGを服用した女性からの新生児で神経管欠損発生リスク増加を示唆する予備的データのためである。

○DTG開始前の留意点として，医療者と妊娠可能な陽性者はDTGを服用する利点と神経管欠損を含むリスクにつき十分話し合う必要がある。適切なカウンセリングを提供し，説明を聞いて，よく理解してDTG服用を決めるようにする(AⅢ)。

○DTGは次の陽性女性には処方しない。①妊娠12週以内(AⅡ)，②妊娠の可能性があり，妊娠を計画している(AⅡ)，③妊娠の可能性があり，性的に活発で，効果的避妊を行っていない(AⅢ)。

○効果的避妊を行っており，DTGの利点とリスクを理解したうえなら，DTGを検討してよい(BⅢ)。

○なお，他のINSTIについても同様のリスクがあるのかはまだ明らかでない。

○BVYの化学構造式はDTGに類似しており，妊婦らへの安全性は確立していないので，BVYを上記のような妊婦らに処方する時もDTGと同様に対応することが望ましい(AⅢ)。

○妊婦には安全性データが十分でないのでBVYは勧められない(AⅢ)。

○EVGは妊娠二期，三期にEVGの血中濃度が低値であったとの報告があり，妊婦には推奨されない(AⅡ)。

○RAL処方を受けた妊婦でのRAL服用妊婦での胎児奇形率は米国妊婦での発生期待率内であるが，一期でのRAL服用でのデータは300分娩よりも少なく限られている。現時点では，DTGと神経管欠損との関連性がINSTIクラスでのものを表しているかは明らかでないので，この潜在的リスクは，INSTIを服用した妊婦らで慎重に議論されるべきと考える。

(文献2より引用)

は推奨されない。NTDの頻度はDTG非使用群では0.12%(14/11,300)に対し，ボツワナでのDTG処方例では0.94%(4/426)であったという[10]。

まだ，最終の結論ではないが，妊婦(あるいはその可能性のある女性)へのDTG処方につき慎重な対応が必要とされている(表4)。

最後に

1996年にHAARTが登場し，HIV感染症の治療では大きな進歩があった。当初あった薬剤の副作用や剤数，服用回数，食事の必要性などの服用上の困難などという軽視できない課題は，次々と開発される新規薬剤によって改善され，最近では有効性に優れ，しかも副作用も少ない1日1回1錠の配合錠の登場が日常となった感さえある。しかし，現在のARTも完成品というにはまだまだ早いと言わざるを得ない。例えば，1日1回で良いのか？ 若い世代では多忙なため1日1回の服薬もスキップの可能性があるし，認知症状の出現している高齢者では毎日の規則正しい確実な服薬にも不安がある。こういう症例では，例えば毎月あるいは数カ月に1回の注射薬がよりふさわしいかもしれない。また，服用開始の数年では問題と認識されないような，ごくささやかな副作用でも，長期間の服薬では重大な副作用に繋がるおそれも否定はできない。加齢に伴い生活習慣病などの合併症や悪性腫瘍の出現などに伴い処方される薬剤との相互作用の問題も軽視できない。今回，条件付きではあるが，DTG+3TCという2剤併用療法が推奨された意義は大きい。ARTでウイルス学的に安定して良好な治療状況にある方では条件付きであるが，2剤で問題ないかもしれないとの提示がされ，今後は，2剤療法の組み合わせの幅が広がると考えられる。生涯同じレジメンである必要性についての推奨はない。今後もARTは進化を続けると考えられる。治癒の日まで，各人に適したARTを賢明に選択する時代になったと考える。

文　献

1) Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV. Department of Health and Human Services. http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/ AdultandAdolescentGL.pdf. 2018年10月25日. (accessed 2019-07-19)

2) Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV. Department of Health and Human

Services. http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/ AdultandAdolescentGL.pdf. 2019年7月10日. (accessed 2019-07-19)

3) Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, et al. Prevention of HIV-1 Infection with Early Antiretroviral Therapy. N Engl J Med. 2011；365：493-505.

4) Rodger AJ, Cambiano V, Bruun T, et al. Risk of HIV transmission through condomless sex in serodifferent gay couples with the HIV-positive partner taking suppressive antiretroviral therapy (PARTNER) : final results of a multicentre, prospective, observational study. Lancet. 2019；393：2428-38.

5) Bavinton BR, Pinto AN, Phanuphak N, et al. Viral suppression and HIV transmission in serodiscordant male couples: an international, prospective, observational, cohort study. Lancet HIV. 2018；5：e438-47.

6) The Lancet Hiv. U=U taking off in 2017. 2017. Lancet HIV. 2017；4：e475.

7) 厚生労働行政推進調査事業費補助金(エイズ対策政策研究事業) HIV感染症及びその合併症の課題を克服する研究班. 抗HIV治療ガイドライン. 2019.

8) Orkin C, Molina JM, Negredo E, et al. Efficacy and safety of switching from boosted protease inhibitors plus emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate regimens to single-tablet darunavir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir alafenamide at 48 weeks in adults with virologically suppressed HIV-1 (EMERALD) : a phase 3, randomised, non-inferiority trial. Lancet HIV. 2018；5：e23-34.

9) Europian AIDS Clinical Society (EACS) . The European Guidelines for treatment of HIV-positive adults in Europe (ver.9.0). 2018年10月. http://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/eacs-guidelines.html, http://www.eacsociety.org/files/eacs_guideline_9.0_jpn_version.pdf. (accessed 2019-07-19)

10) Zash R, Holmes L, Makhema J, et al. Surveillance for neural tube defects following antiretroviral exposure from conception. Presented at: 22nd International AIDS Conference. 2018. Amsterdam.

近畿ブロックのHIV医療体制整備

研究分担者　渡邊　大
(独) 国立病院機構大阪医療センター臨床研究センター
エイズ先端医療研究部 HIV感染制御研究室長

研究要旨

本研究の目的は、長期療養を必要とするHIV感染者を安心して治療できる診療システムと、救済医療を実施するためのシステムを構築することである。そのためには、近畿ブロックのHIV診療レベルの向上と連携強化、歯科や精神科疾患、救急医療、透析医療、長期療養の診療体制の整備などの課題の解決に資することにある。また、研修会の方法に関するニーズについてはアンケート調査を実施した。方法は主に、研修会の企画および実施、近畿ブロック都道府県・エイズ拠点病院等連絡会議の開催およびアンケート調査であった。12件の研修会に加え、大阪医療センターの地域医療支援室により15回の関連研修が行われた。近畿ブロック都道府県・エイズ拠点病院等連絡会議でHIV診療の課題について検討が行われ、社会福祉施設の受け入れの問題が最も多くの施設（7施設）であげられ、次いでスタッフの不足や育成の問題（5施設）があげられた。コミュニケーションに関する研修会ニーズ検討のためのアンケート調査では、臨床場面においてコミュニケーションに困難があること、コミュニケーションに関する研修機会の必要性を感じている医療者が多いことが明らかとなった。ブロック全体で質の高い診療を続けるためには、人材の育成、病院間連携の強化が必要と考えた。歯科診療、精神科疾患、長期療養、透析、救急医療の診療体制の整備も重要な課題である。拠点病院間や行政との連携の強化のみならず、地域全体との密な連携を伴ったHIV診療体制の構築が必要である。

A．研究目的

エイズ診療の近畿ブロックは、滋賀県・京都府・大阪府・兵庫県・奈良県・和歌山県の4つの府県で構成されている。 その中で、大阪府はHIV感染者とエイズ患者の報告件数が全国で2番目に多い。一方、残りの5府県は大阪府ほどの報告件数はない。しかし、患者数にかかわらずHIV診療には多くの課題が残されている。現時点では、長期療養を必要とするHIV感染者を安心して治療できる診療システムと、救済医療を実施するためのシステムを構築することが求められている。近畿ブロックの診療レベルの向上に加え、歯科および精神、救急、透析、長期療養などの課題や救済医療の実施にあたる諸問題があげられている。HIV診療の課題を解決するために、資材の開発や研修の実施が必要であり、それらに対しての評価と改善策の検討が必要である。

研修の方法の1つとしてコミュニケーション研修があげられる。これまで大阪医療センターが開催してきたHIV感染症におけるコミュニケーション研修会（以下：コミュニケーション研修会）のニーズを明らかにし、今後の研修会の質の向上に資することを目的として、アンケート調査を行なった（HIV感染症医療におけるコミュニケーションに関する研修会ニーズ検討のための研究）。

B．研究方法

研修・教育に用いた資材は添付の通りであった。

- あなたに知ってほしいこと
（https://osaka.hosp.go.jp/khac/data/anatani_shitte hoshii_v14.pdf）

- HIV/AIDSの正しい知識～知ることから始めよう～（https://www.haart-support.jp/pdf/h31_knowledge_hiv_aids.pdf）
- 抗HIV治療ガイドライン（https://www.haart-support.jp/pdf/guideline2019r2.pdf）
- Healthy&Sexy（https://osaka.hosp.go.jp/khac/data/healthy-sexy2014.pdf）
- あなたとあなたのイイ人へ（https://osaka.hosp.go.jp/khac/data/anatato2014.pdf）

上記のうち、「あなたに知ってほしいこと」と「あなたとあなたのイイ人へ」、「Healthy&Sexy」の3点については大阪医療センターホームページからダウンロード可能である。

HIV感染症医療におけるコミュニケーションに関する研修会ニーズ検討のための研究に関しては、以下のように実施した。近畿ブロックにおけるエイズ治療拠点病院にてHIV診療に従事する医師、看護師、薬剤師、医療ソーシャルワーカー（MSW）又は精神保健福祉士（PSW）、カウンセラー、各職種1名を対象とした。対象者に対し、対象者の基本属性、コミュニケーション研修会への参加経験の有無、臨床場面のコミュニケーション上の困難の有無と内容、希望する研修内容について無記名自記式のアンケートを実施した。

（倫理面への配慮）

研修・教育に用いた症例呈示では、患者個人が特定されない等の配慮を行った。HIV感染症医療におけるコミュニケーションに関する研修会ニーズ検討のための研究は当院で倫理審査を受け、承認を得た。

C．研究結果

2019年度の研修会実施実績は表1のように12件であった（開催予定を4件含む）。中核拠点病院および各自治体でも研修会が企画され、主催された。講義形式のものが8件、ロールプレイも含まれるものが3件、臨床現場（診察等）も含まれるものが1件であり、講義形式のものが最も多かった。対象となった職種は医師（1件）・看護師（3件）・カウンセラー（1件）・MSW（1件）・歯科医師/歯科衛生士（3件）・多職種（1件）・その他（2件）であり、多くの職種が対象となっていた。多職種を対象とした研修会の1つでは、2018年からコミュニケーションスキルに関する研修をプログラムから削除していた。

資材（表2）に関しては、「あなたに知ってほしいこと」の改訂を2年続けて実施した。昨年度は5年ぶりの改定であったため、改定箇所が多かった。今年度の改定は、「令和」に変更したことと新薬に対応したことであった。2018年に作成した第13版では1日1回1錠の薬剤（STR）はゲンボイヤ®・トリーメク®・コムプレラ®の3剤のみ記載していた。

表1　実施実績

名　称	目的	主な対象	参加人数
HIV/AIDS看護研修（第1回 初心者コース）	知識普及	看護師	35
HIV感染症研修会	知識普及	多職種	49
HIV感染症医師一ヶ月実地研修	実習	医師	1
近畿ブロック エイズ診療拠点病院ソーシャルワーク研修会	教育・講習	MSW	33
HIV/AIDS看護研修（第2回 初心者コース）	知識普及	看護師	32
近畿ブロック HIV医療におけるカウンセリング研修会	教育・講習	カウンセラー	27
HIV/エイズに関する研修会	知識普及	その他医療関係者	27
歯科における院内感染対策研修会（兵庫医科大学病院）	知識普及	歯科医師、歯科衛生士	33
HIV/AIDS看護研修（応用コース）	教育・講習	看護師	
HIV感染症に関する講習会（滋賀医科大学医学部附属病院）	知識普及	その他医療関係者	
歯科における院内感染対策研修会（兵庫医科大学病院）	知識普及	歯科医師、歯科衛生士	
歯科における院内感染対策研修会（兵庫医科大学病院）	知識普及	歯科医師、歯科衛生士	

表2　研修・教育に用いた資材

名　称	作成者	研究班	主な使用方法
あなたに知ってほしいこと	大阪医療センター	「HIV感染症の医療体制の整備に関する研究」班	研修会・講習会で配布
HIV/AIDSの正しい知識～知ることから始めよう～	社会福祉法人武蔵野会	「HIV感染症及びその合併症の課題を克服する研究」班	研修会・講習会で配布
抗HIV治療ガイドライン	大阪医療センター	「HIV感染症及びその合併症の課題を克服する研究」班	研修会・講習会で配布
Healthy&Sexy	大阪医療センター	「HIV感染症の医療体制の整備に関する研究」班	研修会・講習会で配布
あなたとあなたのイイ人へ	大阪医療センター	「HIV感染症及びその合併症の課題を克服する研究」班	研修会・講習会で配布

STR以外の配合剤もしくは単剤は8つの薬剤（エプジコム®・ツルバダ®・デシコビ®HT・デシコビ®LT・プレジコビックス®・アイセントレス®600mg・アイセントレス®400mg・テビケイ®）を記載していた。2019年度に作成した第14版では、STRは5剤（ゲンボイヤ®・トリーメク®・ビクタルビ®・オデフシィ®・シムツーザ®）に増やし、STR以外の配合剤と単剤は4つ（デシコビ®HT・アイセントレス®600mg・アイセントレス®400mg・テビケイ®）に減らし、実際の服薬指導にあわせた形式に改定した。

2018年に地域医療支援室が設置され、外部の施設へ研修の講師に赴くことが容易になった。2019年は12月までに15回の関連研修を行った。医療施設に加え、社会福祉施設の職員や訪問看護師・介護士・ケアマネージャーなども対象となった。

近畿ブロック都道府県・エイズ拠点病院等連絡会議を2019年12月12日に実施した。各中核拠点病院におけるHIV診療の課題において、行政の担当者とともに共通認識を持つ場とした。ブロック拠点・中核拠点病院からのHIV診療の課題としては、社会福祉施設の受け入れの問題が最も多くの施設（7施設）であげられ、次いでスタッフの不足や育成の問題（5施設）があげられた。これは昨年度も同じ傾向であった。行政からは新規報告件数やエイズ患者の占める割合について報告がなされた。滋賀県ではエイズ患者の占める割合が高く、カウンセラー等による聞き取り調査の有効性について検討がなされた。

カウンセラー連絡会議を2020年2月1日に実施した。ブロック拠点病院ではHIV陽性者に対する様々な支援を検討し、実施する機会を有しているが、その他の医療機関では、マンパワーの不足や面接室の確保、他職種や院内心理士との連携の困難さが問題として挙げられた。また、自治体においては、雇用形態の変更に伴い、今後の業務に支障がでるかもしれないという懸念が挙げられ、安定して業務を遂行することが難しい可能性が示唆された。薬害HIV患者においては必要時には対応が可能であるという回答がほとんどであったが、経験の乏しさによる対応への不安が挙げられた。

HIV感染症医療におけるコミュニケーションに関する研修会ニーズ検討のための研究の結果は以下の通りである。回収率は13%であり、送付数220に対し、返答があったのは無効を除く28名であった。「職種」は医師の12名（43%）が最も多く、次いで看護師が7名（25%）、MSW又はPSWが4名（14%）、薬剤師が3名（11%）、心理士が2名（7%）であった。「職種における経験年数」では20年以上が13名（46%）であり、0～9年は8名（28%）であった。「HIVにおける経験年数」は、0～9年が18名（65%）であり、「症例件数」は0～19件が18名（64%）であった。「コミュニケーション研修会の参加経験」については、「なし」が22名（79%）、「コミュニケーションに関する研修会の必要性」については「必要」だと回答したのは24名（86%）であった。「臨床場面でのコミュニケーションの困難の有無」については、22名（79%）が「困難あり」と回答し、「困難に感じる場面」（複数回答あり）において最も多かったのは、「セルフケア（定期服薬や定期受診）が困難な患者への対応」で13件であった。次いで「性的な事柄についての聞きづらさや会話のしづらさ」、「メンタルヘルスが悪化したHIV陽性者への対応」がともに11件であった。「希望する研修内容」（複数回答あり）では、「事例検討」が25件で最も多く、そのうちの16件が多職種合同の事例検討を希望していた。次いでロールプレイが15件であり、そのうち7件が多職種合同を希望していた。

D．考察

今年度は12件の研修を行った。当院の地域医療支援室を通じて、15回の関連研修を行った。いままでの研修の多くは、ブロックまたは中核拠点病院で実施されたものであり、一つの施設からの多数の参加者は望めない状況であった。地域医療支援室が行う出前研修は、職務の調整をしていただければ、研修先の複数の職員に対して研修が可能であり、近畿ブロック内にHIV感染者を引き受けてもらう施設を広げる上で重要な手段のひとつになる可能性があると考えられた。近畿ブロックではこれらの研修会以外にも、多くの研修会を実施している。本研究班主催では薬剤師を主な対象とした研修会を行っていないが、それらの研修会は関西臨床カンファレンス（https://www.kansai-hiv.com/index.html）が主催で行っている。さらに、関西臨床カンファレンスでは薬剤師向けに加え、若手医師向け研修会（スキルアップセミナー等）・NGOやNPO交流会、カウンセリング部会なども行われている。研修後のアンケートでは概ね良好な評価を得ているが、研修・教育効果の評価方法については、引き続き検討が必要である。

HIV感染症医療におけるコミュニケーションに関する研修会ニーズ検討のための研究から、コミュニ

ケーション研修会の参加経験がないと回答した医療者が多い一方で、臨床場面においてコミュニケーションに困難があること、コミュニケーションに関する研修機会の必要性を感じている医療者が多いことが明らかとなった。希望する研修内容については、職種別での研修よりも多職種合同での事例検討やロールプレイが挙げられており、多職種との連携に関しての課題や必要性を感じていることが推察された。そのため、今後の研修内容については職種を交えた研修内容を提供する必要性が示唆されたとともに、ニーズに沿った研修会を開催することによってHIV医療体制の整備を図り、HIV陽性者を支援する機能を充実強化することが期待される。

E. 結論

近畿ブロックでは、中核拠点病院が各府県のHIV診療の中核を担うようになった。今後もブロック全体で質の高い診療を続けるためには、人材の育成、病院間連携の強化が必要と考えた。歯科診療、精神科疾患、長期療養、透析、救急医療の診療体制の整備も重要な課題である。拠点病院間や行政との連携の強化のみならず、地域全体との密な連携を伴ったHIV診療体制の構築が必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

海外

1) Bessho H, Tanaka S, Ishihara A, Watanabe D, Uehira T, Ishida H, Shirasaka T, Mita E. Immune reconstitution inflammatory syndrome as a predictive factor for HBsAg seroclearance in HBV/HIV coinfected patients treated with antiretroviral therapy. European Association for the Study of Liver, The International Liver Congress 2019. April 11, 2019. Vienna, Austria.
2) Yagura H, Watanabe D, Nakauchi T, Kushida H, Tomishima K, Hirota K, Ueji T, Nishida Y, Miyabe Y, Sako R, Yamauchi K, Yamazaki K, Uehira T, Takuma Shirasaka. Discontinuation of long-term dolutegravir treatment is associated with UGT1A1 gene polymorphisms. 10th IAS Conference on HIV Science (IAS 2019). July 21, 2019. Mexico City, Mexico.
3) Yoshihara Y, Kato T, Watanabe D, Shirasaka T, Murai T. Differences of cognition and brain white matter between cART-treated HIV-infected patients with low and high CD4 nadir. NEUROSCIENCE 2019, Oct 23, 2019, Chicago, IL.

国内

1) 渡邊 大：HIV感染者の未解決の病態と抗HIV療法の未来。第2回大阪薬科大学学術交流シンポジウム、大阪、2019年10月19日
2) 渡邊 大：HIV感染症の課題と期待される病診連携。令和元年度HIV医療講習会、大阪、2019年10月31日
3) 渡邊 大：今後のHIV診療の期待と課題～2剤併用療法の新しい知見～。ViiV HIV Symposium 2019 in 大阪、大阪、2019年11月2日
4) 渡邊 大：HIV感染症の予後と死因Update。シンポジウム「治療の手引き」。第33回日本エイズ学会学術集会・総会、熊本、2019年11月29日
5) 渡邊 大：主要中核拠点病院での抗レトロウイルス治療の実際。シンポジウム「治療の手引き」。第33回日本エイズ学会学術集会・総会、熊本、2019年11月29日
6) 渡邊 大：HIV診療の長期的戦略を考える～ビクタルビ配合錠の臨床的特徴～。第4回 Gilead Infectious Disease Web Seminar、大阪、2019年12月23日
7) 渡邊 大、川畑拓也、森 治代、小島洋子、駒野淳、塩田達雄、中山英美、村上 努、桝田智仁、廣田和之、上地隆史、西田恭治、上平朝子、白阪琢磨。プロテアーゼ領域と逆転写酵素領域の配列を用いた新型変異HIV感染のスクリーニング法に関する検討。第33回近畿エイズ研究会学術集会、2019年6月8日、大阪
8) 廣田和之、渡邊 大、小泉祐介、坂梨大輔、上地隆史、西田恭治、竹田真未、田栗貴博、小澤健太郎、三鴨廣繁、白阪琢磨、上平朝子。当院のHIV感染者の皮膚軟部組織感染症における市中感染型メチシリン耐性黄色ブドウ球菌感染に関する検討。第33回近畿エイズ研究会学術集会、2019年6月8日、大阪
9) 矢倉裕輝、渡邊 大、中内崇夫、櫛田宏幸、西田恭治、宮部貴識、佐光留美、上平朝子、山内一恭、白阪琢磨。日本人HIV-1感染症患者における投与開始早期のテノホビル血漿トラフ濃度高値とテノホビルジソプロキシルフマル酸塩の長期投与時の腎機能関連有害事象による投与中止の関連。第33回 近畿エイズ研究会学術集会、2019年6月8日、大阪

10) 高野浩司、西本渓佑、山﨑弘輝、村上皓紀、館哲郎、木谷知樹、金村米博、中島 伸、桝田智仁、来住知美、廣田和之、上地隆史、渡邊 大、西田恭治、上平朝子、藤中俊之。HIV陽性患者の中枢神経病変－脳生検術の必要性－。日本脳神経外科学会第78回学術集会、2019年10月9日、大阪
11) 蜂谷敦子、佐々木 悟、伊藤俊広、潟永博之、岡 慎一、渡邊 大、白阪琢磨、南 留美、山本政弘、松田昌和、重見 麗、岡﨑玲子、岩谷靖雅、横幕能行、杉浦 亙、吉村和久、菊地 正、薬剤耐性HIV調査ネットワーク。国内新規HIV/AIDS診断症例における薬剤耐性HIV-1の動向。第73回国立病院総合医学会、2019年11月8日、名古屋
12) 今橋真弓、岡 慎一、伊藤俊広、山本政弘、渡邊 大、宇佐美雄司、池田和子、本田美和子、吉野宗弘、横幕能行。エイズ診療で国立病院機構が地域で果たすべき役割。第73回国立病院総合医学会、2019年11月8日、名古屋
13) 矢倉裕輝、櫛田宏幸、渡邊 大、中内崇夫、西田恭治、宮部貴識、佐光留美、上平朝子、白阪琢磨、山内一恭。ラルテグラビル1日1回1200mg投与における血漿中トラフ濃度に関する検討。第73回国立病院総合医学会、2019年11月8日、名古屋
14) 中内崇夫、矢倉裕輝、櫛田宏幸、桝田智仁、廣田和之、上地隆史、渡邊 大、西田恭治、上平朝子、白阪琢磨。当院におけるリルピビリン/エムトリシタビン/テノホビルアラフェナミドフマル酸塩配合錠の使用状況について。第33回日本エイズ学会学術集会・総会、熊本、2019年11月27日
15) 櫛田宏幸、中内崇夫、矢倉裕輝、桝田智仁、廣田和之、上地隆史、渡邊 大、西田恭治、上平朝子、白阪琢磨。ラルテグラビルカリウムの投与法間におけるトラフ血漿中濃度の比較検討。第33回日本エイズ学会学術集会・総会、熊本、2019年11月29日
16) 矢倉裕輝、中内崇夫、櫛田宏幸、桝田智仁、廣田和之、上地隆史、渡邊 大、西田恭治、上平朝子、白阪琢磨。テノホビルアラフェナミド投与時のテノホビル血漿トラフ濃度に関する検討。第33回日本エイズ学会学術集会・総会、熊本、2019年11月29日
17) 蜂谷敦子、佐藤かおり、豊嶋崇徳、伊藤俊広、林田庸総、岡 慎一、潟永博之、古賀道子、長島真美、貞升健志、近藤真規子、椎野禎一郎、須藤弘二、加藤真吾、谷口俊文、猪狩英俊、寒川 整、中島秀明、吉野友祐、堀場昌英、太田康男、茂呂 寛、渡邉珠代、松田昌和、重見麗、岡﨑玲子、岩谷靖雅、横幕能行、渡邊 大、小島洋子、森 治代、藤井輝久、高田清式、中村麻子、南 留美、山本政弘、松下修三、健山正男、藤田次郎、杉浦 亙、吉村和久、菊地 正。国内新規HIV/AIDS診断症例における薬剤耐性HIV-1の動向。第33回日本エイズ学会学術集会・総会、熊本、2019年11月28日
18) 川畑拓也、上原大知、伊禮之直、真栄田哲、崎原永辰、仲宗根正、仁平 稔、久高 潤、渡邊 大、大森亮介、駒野 淳、阪野文哉、小島洋子、森 治代、本村和嗣。健診機会を利用したHIV･梅毒検査提供に向けた検討。第33回日本エイズ学会学術集会・総会、熊本、2019年11月27日
19) 渡邊 大、上平朝子、鍵浦文子、松山亮太、梯正之、砂川富正、白阪琢磨。当院の新規診断HIV感染者における診断時CD4陽性Tリンパ球数と血中HIV-RNA量の年次推移に関する検討。第33回日本エイズ学会学術集会・総会、熊本、2019年11月28日

H．知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1．特許取得

なし

2．実用新案登録

なし

3．その他

なし

近畿ブロックのHIV医療体制整備

研究分担者　渡邊　大
(独) 国立病院機構大阪医療センター臨床研究センター
エイズ先端医療研究部 HIV感染制御研究室長

研究要旨

本研究の目的は、近畿ブロックのHIV診療レベルの向上と連携強化、歯科や精神科疾患、救急医療、透析医療、長期療養の診療体制の整備などの課題の解決に資することにある。方法は主に、研修会の企画および実施と近畿ブロックにおける中核拠点病院打ち合わせ会議の開催である。各府県では中核拠点病院が中核となり診療が円滑に行われるようになってきている。その一方で、HIV感染症患者の一般医療への需要があり、拠点病院に加えて、一般の医療施設の参加が必要な状況であることが明らかになった。今後は、長期療養が必要なHIV感染症患者が、安心して療養できるような診療体制の整備が必要と考える。

A．研究目的

近畿ブロックにおけるHIV診療の課題を明らかにし、HIV診療の向上を目的とする。また、拠点病院の再構築を含めた診療体制について検討する。

B．研究方法

中核拠点病院打ち合わせ会議、近畿ブロック都道府県・エイズ拠点病院等連絡会議、研修会の企画と実施（出前研修会含む）、資材の作製、ホームページによる情報発信、拠点病院へのHIV診療に関するアンケート調査を行った。研修の方法は、クリッカーを用いた研修とコミュニケーション研修についてのアンケート調査（HIV感染症医療におけるコミュニケーションに関する研修会ニーズ検討のための研究）を行なった。HIV感染者に対する精密検査入院を実施し、2020年からは救済医療としてあらたな精密検査入院を開始した。

（倫理面への配慮）

研修・教育に用いた症例呈示では、患者個人が特定されない等の配慮を行った。HIV感染症医療におけるコミュニケーションに関する研修会ニーズ検討のための研究は当院で倫理審査を受け、承認を得た。

C．研究結果

中核拠点病院打ち合わせ会議・近畿ブロック都道府県・エイズ拠点病院等連絡会議を開催することにより、行政・拠点病院間で連携をとり近畿ブロックの診療レベルの向上に加え、歯科および精神、救急、透析、長期療養などの課題や救済医療の実施にあたる諸問題について議論した。2018年度に設立された地域医療支援室により社会福祉施設や保健所などに赴き、2018年度は18回、2019年度は12月までに12回の出前研修を行った。新規HIV薬の登場に伴い、『あなたに知ってほしいこと』のアップデートを2回行った。ホームページをHTML/CSS/Javascript対応とし、院外PEPの情報を追加した。3年間で111件の精密検査入院を行った。2020年からGIF/CF/DEXA/胸腹部CT/腹部エコー/認知機能検査/リハビリ/PET-CTなどを組み合わせた新たな精密検査入院が開始された。

D．考察

HIV診療を地域に拡大させるためには、さまざまな課題があり、行政とともに取り組む必要があると考えられた。当院の地域医療支援室と連携して、拠点病院への聞き取り調査など、新たな取り組みが期待される。

最後に、拠点病院の再構築を含めた診療体制について検討する。近畿ブロックは大阪・兵庫・京都・滋賀・奈良・和歌山の2府4県からなるが、大阪以外は大学の付属病院が中核拠点病院となっており、通院患者数もそれほど多くはない。2018年の中核拠点病院の定期受診患者数を多い順にあげると、兵庫313例、奈良157例、京都129例、滋賀97例、和歌山78例である。HIV診療を担当している医師が一人の場合、その医師の異動や退職を機に拠点病院を取り下げる可能性はあるが、大学付属病院の場合は人材も豊富であり、その危険性は少ないと考えられる。都道府県全体をみても、兵庫764例、奈良164例、京都377例、滋賀130例、和歌山91例であり、昨年と比較して定期通院患者数が最も増えたのは兵庫であるが、それでも36例である。また、HIV診療の諸問題があったとしても、エピデミックのひとつのモデルとして考えられる大阪府が近隣に位置しており、その解決策を共有することができる。一方、大阪の患者数増加と特定の医療機関への集中は止まらない。2018年の大阪府の定期通院患者数は3514例であり、2017年と比較して141例増加している。ブロック拠点病院である大阪医療センターに2515例（72%）、中核拠点病院の1つである医療機関に718例（20%）が集中しており、両者で大阪府の92%を占めている。また、この2つの医療機関は大阪の中央に位置し、大阪府の面積が小さいこととあいまって、近隣の府県からも通院が可能である。

このように、ブロック拠点病院への患者集中にも大きな問題が残されている。外来通院患者が多くなっている。3ヶ月先までに何例の患者の予約が入っているかをみると、3年以上在籍している医師全員（6名）が300例以上の予約がはいっており、医師3名については少なくとも500例前後の予約がはいっている。若年者以外の患者の多くは、HIV診療に加え、一般内科の診療も希望しており、外来の負担は決して少なくはない。

ブロック拠点病院の機能を考えるとERや入院治療はブロック拠点病院で引き受けるべきである。したがって、地域の急性期病院に外来診療のみを依頼することは正当とは限らない。抗HIV療法についても、指定自立支援医療機関の申請や治療失敗に伴う薬剤耐性株の流行の懸念を考慮すると、地域の病院や診療所にまかせるのは簡単なことではない。

大阪医療センターでは精神科医師数の減少により、精神科受診が必要な症例はまず近隣の診療所に診察する流れになった。抗HIV療法でウイルス学的抑制になっている症例の精神科救急も、精神科単科病院でみていただけるようになった。歯科についても、大阪HIV感染者等歯科診療連携体制が構築され、大阪府内の173の協力歯科医院（2018年9月時点）と連携がとれるようになった。維持透析も全例サテライトで透析を実施している。これらの成功は、他の診療科でも成功する可能性を意味している。

このような背景から考える拠点病院の構想の1つの私案を述べる。ブロック拠点病院・中核拠点病院は、抗HIV療法や難治例・入院例の診療を中心に行うが、自立困難患者などではプライマリケアも引き続き行う。かぜ症候群、胃腸障害、ワクチン接種などは近隣の診療所で診療を行い、地域全体での診療を推進させる。拠点病院はその地域において診療可能なことを明確にし、ウイルス学的抑制された症例を中心にブロック拠点病院や中核拠点病院に診療所との中間的な役割を担う。以上を、行政を含めてシステマチックに構築する。

E. 結論

近畿ブロックでは、中核拠点病院が各府県のHIV診療の中核を担うようになった。今後もブロック全体で質の高い診療を続けるためには、人材の育成、病院間連携の強化が必要と考えた。歯科診療、精神科疾患、長期療養、透析、救急医療の診療体制の整備も重要な課題である。拠点病院間や行政との連携の強化のみならず、地域全体との密な連携を伴ったHIV診療体制の構築が必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

海外

1) Togami H, Yagura H, Hirano A, Takahashi M, Yoshino M, Abe K, Oishi Y, Takematsu S, Kakigoshi S, Yamamoto Y, Ito T, Yamamoto M, Mizumori Y, Kanei O, Utsumi M, Watanabe D, Yokomaku Y, Shirasaka T. Correlation betwwen UGT1A1*6 and *28 genotype, and plasma dolutegravir concentrations in Japanese HIV-1 infected patients. 9th IAS Conference on HIV Science (MOPEB0328), 24 July 2017, Paris, France

2) Hiroki Yagura, Dai Watanabe, Takao Nakauchi, Kosuke Tomishima, Yasuharu Nishida, Munehiro Yoshino, Kunio Yamazaki, Tomoko Uehira and Takuma Shirasaka. ASSOCIATION OF TENOFOVIR LEVEL AND DISCONTINUATION DUE TO IMPAIRED RENAL FUNCTION. HIV drug therapy Glasgow 2018. October 28, 2018. Glasgow.
3) Yagura H, Watanabe D, Nakauchi T, Kushida H, Tomishima K, Hirota K, Ueji T, Nishida Y, Miyabe Y, Sako R, Yamauchi K, Yamazaki K, Uehira T, Takuma Shirasaka. Discontinuation of long-term dolutegravir treatment is associated with UGT1A1 gene polymorphisms. 10th IAS Conference on HIV Science (IAS 2019). July 21, 2019. Mexico City, Mexico.

国内

1) 渡邊 大。Tenofovir Alafenamide based regimenの臨床的有用性（ランチョンセミナー）ゲンボイヤ®配合錠の使用経験。第91回日本感染症学会総会・学術講演会、東京、2017年4月6日
2) 渡邊 大、上平朝子、鈴木佐知子、松本絵梨奈、笠井大介、廣田和之、南 留美、高濱宗一郎、林 公一、澤村守夫、山本政弘、白阪琢磨。高IFN-γ血症を呈するHIV-1感染者の臨床的特徴に関する検討。第31回近畿エイズ研究会・学術集会、大阪、2017年6月3日
3) 渡邊 大。HIV感染症、併発症の最新治療について。北陸ブロック医療等相談会、福井、2017年9月30日。
4) 渡邊 大、上平朝子、鈴木佐知子、松本絵梨奈、笠井大介、廣田和之、南 留美、高濱宗一郎、林 公一3、澤村守夫4、山本政弘、白阪琢磨。高IFN-γ血症と高IL-6血症を呈するHIV-1感染者の臨床的特徴に関する検討。第71回国立病院総合医学会、香川、2017年11月10日
5) 渡邊 大、矢倉裕輝、櫛田宏幸、冨島公介、戸上博昭、平野 淳、高橋昌明、廣田和之、伊熊素子、笠井大介、西田恭治、吉野宗宏、上平朝子、白阪琢磨。ドルテグラビルの血中濃度とUGT1A1遺伝子多型が、ドルテグラビル投与後の神経精神系有害事象の発生に与える影響についての検討。第31回日本エイズ学会学術集会・総会、東京、2017年11月25日
6) 渡邊 大。プロテアーゼ阻害剤による抗HIV治療戦略（ランチョンセミナー）。プレジコビックス®配合錠の臨床的役割と使用経験。第31回日本エイズ学会学術集会・総会、東京、2017年11月25日
7) 渡邊 大。プレジコビックス®配合錠によって何が変わったか？～発売後1年を経過して～。HIV Web Conference、2018年4月18日
8) 渡邊 大。長期管理時代におけるTAFの役割（ランチョンセミナー）。TAFの安全性評価。第92回日本感染症学会総会・学術講演会、岡山、2018年5月31日
9) 渡邊 大。HIV感染症学術講演会－アイセントレス®10年の軌跡－。HIV感染者の病態と考えるべき課題－最近の話題、大阪、2018年6月24日
10) 渡邊 大。「抗HIV薬の薬物動態、薬剤間相互作用と薬剤耐性」～PK/PD/PGのアプローチからウイルス学的失敗ゼロを目指す～（シンポジウム6）。薬剤耐性HIVの臨床経験と抗HIV薬の薬物動態。第32回日本エイズ学会学術集会・総会、大阪、2018年12月3日
11) 渡邊 大、蘆田美紗、鈴木佐知子、松本絵梨奈、来住知美、廣田和之、伊熊素子、上地隆史、西田恭治、上平朝子、白阪琢磨。抗HIV療法中のHIV感染者における細胞内HIV-1-DNA量の測定法間の差異に関する検討。第32回近畿エイズ研究会学術集会、大阪、2018年6月2日
12) 渡邊 大、上平朝子、矢倉裕輝、冨島公介、中内崇夫、北島平太、寺前晃介、来住知美、廣田和之、伊熊素子、上地隆史、西田恭治、白阪琢磨。TDFからTAFに変更後の腎機能検査値の推移に対する併用キードラッグの影響に関する検討。第32回日本エイズ学会学術集会・総会、2018年12月3日、大阪
13) 渡邊 大。HIV感染者の未解決の病態と抗HIV療法の未来。第2回大阪薬科大学学術交流シンポジウム、大阪、2019年10月19日
14) 渡邊 大。HIV感染症の課題と期待される病診連携。令和元年度HIV医療講習会、大阪、2019年10月31日
15) 渡邊 大。今後のHIV診療の期待と課題～2剤併用療法の新しい知見～。ViiV HIV Symposium 2019 in 大阪、大阪、2019年11月2日
16) 渡邊 大。HIV感染症の予後と死因Update。シンポジウム「治療の手引き」。第33回日本エイズ学会学術集会・総会、熊本、2019年11月29日
17) 渡邊 大。主要中核拠点病院での抗レトロウイルス治療の実際。シンポジウム「治療の手引き」。第33回日本エイズ学会学術集会・総会、熊本、2019年11月29日
18) 渡邊 大。HIV診療の長期的戦略を考える～ビクタルビ配合錠の臨床的特徴～。第4回 Gilead Infectious Disease Web Seminar、大阪、2019年12月23日
19) 渡邊 大、川畑拓也、森　治代、小島洋子、駒野 淳、塩田達雄、中山英美、村上 努、桝田智仁、廣田和之、上地隆史、西田恭治、上平朝子、白阪琢磨。プロテアーゼ領域と逆転写酵素領域の配列を用いた新型変異HIV感染のスクリーニング法に関する検討。第33回近畿エイズ研究会学術集会、2019年6月8日、大阪

20) 渡邊 大、上平朝子、鍵浦文子、松山亮太、梯正之、砂川富正、白阪琢磨。当院の新規診断HIV感染者における診断時CD4陽性Tリンパ球数と血中HIV-RNA量の年次推移に関する検討。第33回日本エイズ学会学術集会・総会、2019年11月28日、熊本

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金
分担研究報告書

分担研究
—大阪医療センターにおける HIV/HCV 重複感染凝固異常患者の検討—

研究分担者　　上平　朝子
国立病院機構大阪医療センター感染症内科　科長

研究要旨　当院通院中の HIV/HCV 重複感染凝固異常患者は、全例が DAA (Direct Acting Antivirals)により、ウイルス排除をはかれた。しかし、肝硬変の進行が深刻であり、肝臓癌も発症例が続いている。門脈圧亢進症も合併しており、急激な肝機能の増悪が懸念されるが、いずれも Child−Pugh score A、 MELD score でも移植登録の基準に達していない。移植登録のタイミングが重要である。

A. 研究目的

HIV/HCV 重複感染凝固異常患者(以下、重複感染患者）の難治症例もウイルス排除に成功した。しかし、重複感染例では、発癌リスクは高く、肝線維化がさらに進行している。本研究においては当院通院中の重複感染患者、今後の HCV 治療に関する問題点を検討した。

B. 研究方法

HCV の治療経過は、2019 年 12 月の時点で当院に定期通院中の重複感染凝固異常患者を抽出して、解析した。

（倫理面への配慮）

個人が同定されないように診療情報の取り扱いに関しては注意を払った。参照した診療録からは氏名・住所・カルテ番号等の個人情報の特定に結びつき得る情報は削除してデータを収集した。

C. 研究結果

1　患者背景

2018 年 12 月の時点で当院に通院中の重複感染凝固異常患者は 35 名で全員が男性、年齢中央値は 45 歳であった。

2　HIV 感染症の治療成績

当院通院中の 35 名は、全例で抗 HIV 療法が導入されており、HIV-RNA 量は全例で検出感度未満を達成していた。

3　HCV 治療の現状

通院患者の HCV の治療成績は、昨年度未治療であった 1 名（Genotype 3a）も DAAs の治療でウイルス排除（以下 sustained virologic response：SVR）を達成した。

自然治癒例のうち 1 例が高度の肝硬変である。

4　肝炎進行度

重複感染患者の肝炎進行度は、表 1 に示した。肝臓移植のレシピエント登録を特に検討している症例は 6 例である。

表 1.凝固異常患者の肝炎進行度（n=30）

慢性肝炎	19 例
肝硬変	7 例（移植待機 1 例）
肝細胞癌	4 例

5　腎障害合併例

（症例）HCV、HBV は自然治癒しているが、慢性腎障害、肝硬変、門脈圧亢進症を合併している。現在、透析が導入されている。肝腎同時移植も考慮される。Child−Pugh 5 点 A、MELD score 21

6　肝細胞癌症例

通院患者での肝細胞癌（以下 HCC）は、4 名である。うち、2 例が再発、1 例が門脈血栓症併発、治療継続中、1 例は肝区域切除術を行った。いずれも HIV の治療状況は良好、HCV は SVR を達成している例である。

（症例）患者は 50 歳代男性、血友病 A、HIV は ART（TDF/FTC+RAL）によりウイルス量は検出未満、CD4 値 500～600 台と長期に経過は良好である。HCV（G3a）は、2017 年に DAAs で SVR となった。

2019 年 11 月、AFP 64ng/ml, PIVKA-2 64mAU/ml 、HCC（S8/4, 径 20x30mm, cT3N0M0, StageⅢ, Moderately differentiated HCC）と診断され、肝前区域切除術を行った。術中は、血液製剤の持続輸注投与を行い、出血量は 940ml、輸血行わなかった。門脈域内に大小の癌巣がみられ、門脈侵襲を認めていた。術後合併症なく、第 13 病日に退院となった。しかし、肝硬変も進行しており、今後、脳死肝移植への登録を前向きに検討しているが Child−Pugh 6 点 A、MELD score 6 であり、登録の基準には達していない。

D.　考察

HIV 感染患者の予後が大きく改善しているが、HIV/HCV 重複感染患者においては肝炎の進行度が重要な予後規定因子となっている。特に血液凝固異常患者において肝疾患は大きな課題である。

当院肝臓癌の症例は、Child−Pugh score、MELD score とも登録に基準に達していないが、肝臓癌は再発リスクも高い。門脈圧亢進症合併例では、急激な肝機能の増悪も懸念される。今後、本人に肝移植登録の意思がある場合、肝臓癌症例、門脈圧亢進症を併発している例では、移植登録を検討することが必要であると考える。

E. 結論

HIV/HCV 重複感染凝固異常患者では、肝硬変の進行は深刻であり、肝臓専門医と HIV 感染症の専門医による内科的治療を行うと共に、治療の選択肢として肝移植を積極的に位置付けるべきである。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

研究分担・協力課題名　HIV 陽性者の心理的問題点と対策の検討

研究分担者　：　安尾　利彦（独立行政法人国立病院機構　大阪医療センター　臨床心理室）

研究協力者　：　西川　歩美（独立行政法人国立病院機構　大阪医療センター　臨床心理室）
水木　薫（独立行政法人国立病院機構　大阪医療センター　臨床心理室）
森田　眞子（独立行政法人国立病院機構　大阪医療センター　臨床心理室）
冨田　朋子（独立行政法人国立病院機構　大阪医療センター　臨床心理室）
宮本　哲雄（独立行政法人国立病院機構　大阪医療センター　臨床心理室）
富成　伸次郎（京都大学大学院　社会健康医学系専攻　健康情報学分野）

研究要旨　本研究は HIV 陽性者の行動面の障害を伴う心理学的問題に関して、中でも受診中断に関してその発生状況、受診中断と関連する要因、受診中断に至る心理力動、心理学的介入方法を明らかにすることを目的とする。昨年度、研究 1 として HIV 陽性者の診療録の後方視的調査を行った結果、30 歳以下であること、抗 HIV 薬服用を服用していないこと、無断キャンセルの回数が多いことと、受診中断の間に関連が認められた。診療の無断キャンセルが多い場合には受診中断に繋がりやすい可能性が明らかとなり、無断キャンセルが生じた際には、本人の来院時に安定的な受診の障壁となっている点を医療スタッフが本人に確認するなど受診中断予防のための介入の重要性が示唆された。2 年目である今年度は研究 2 として、HIV 陽性者および他の慢性疾患を対象に、受診中断等の行動面の障害を伴う問題や心理的傾向を疾患の違いによって比較検討し、HIV 陽性者の行動面や心理面の特性を明らかにすることを目的とする。高血圧、糖尿病、HIV 感染症を対象疾患とし、年齢・性別等の基本属性、受診中断・治療薬の自己中断・就労・外出といった行動、自尊感情尺度、自意識尺度、対象関係尺度の 3 つの心理尺度で構成した調査を実施した。分析の結果、自尊感情が低い人ほど治療薬の自己中断をしていた。高血圧症の人、糖尿病の人、年齢が低い人、自尊感情が高い人ほど就労しており、年齢が低い人ほど外出をしていた。受診中断については特に共変量との関連は認められなかった。HIV 陽性者に比べて高血圧症の人や糖尿病の人は対象関係尺度における自己中心的な他者操作と一体性の過剰希求が高かった。治療継続や就労が困難な慢性疾患患者に対しては、自尊感情の状態に焦点を当てた介入が求められることが示唆された。また HIV 陽性者は他の慢性疾患に比べ、他者に対する健全な共感性や自己と他者の境界感覚を有していると考えられるが、過度にこの傾向が強い場合には、他者に対して劣等感や心理的な距離感を抱きやすい可能性があると推察され、個々の事例の対象関係についてはこれらの点に関するアセスメントの必要性が示唆された。なお、受診中断については今回の調査では関連する要因が明らかにならなかったため、今後は今回とは異なる視点での研究を行う必要があると考えられる。

研究目的

中西ら[1]によると、HIV 陽性者は適応障害やうつ病などを発症することが多く、適応障害の中心は不安あるいは抑うつ気分であるが、対応が困難となるのは行動面の障害を伴う場合であり、具体的には外来通院の中断、内服の自己中断、職場放棄、ひきこもり、大量飲酒、薬物乱用が挙げられる。その他の先行研究でも、HIV 陽性者はメンタルヘルスに関する問題を抱えていることが多く[2]、メンタルヘルスの低下や心理的な苦痛は、その後の安定した受診や服薬の障壁になりやすいと言われている[3][4]。また、富成ら[5]によると、受診中断となる因子は治療歴なし、就労なし、若年者であり、カウンセリング導入歴があるものは、受診中断する可能性が低いことが示唆されている。加えて、心理社会的治療は免疫状態を改善させるだけでなく、情緒的苦痛の軽減や服薬アドヒアランスの改善、リスク行動の低減などの利点があると指摘されている[6]。

これらの先行研究を踏まえ、本研究は HIV 陽性者の行動面の障害を伴う心理学的問題に関して、中でも受診中断に関してその発生状況、受診中断と関連する要因、受診中断に至る心理力動、心理学的介入方法を明らかにすることを目的とする。

そこで我々は研究初年度である昨年度、研究 1 として大阪医療センターに通院する HIV 陽性者の診療録の後方視的調査を行った。その結果、半年以上の受診中断経験を有する者は 20%であり、30 歳以下であること、抗 HIV 薬服用を服用していないこと、無断キャンセルの回数が多いことと、受診中断の間に関連が認められた。本研究により先行研究で指摘されている受診中断の要因に加え、診療の無断キャンセルが多い場合には受診中断に繋がりやすい可能性が明らかとなり、無断キャンセルが生じた際には、本人の来院時に安定的な受診の障壁となっている点を医療スタッフが本人に確認するなど受診中断予防のための介入の重要性が示唆された。

2 年目である今年度は研究 2 として、HIV 陽性者および他の慢性疾患を対象に、受診中断等の行動面の障害を伴う問題や心理的傾向を疾患の違いによって比較検討し、HIV 陽性者の行動面や心理面の特性を明らかにすることを目的とする。

研究方法

高血圧、糖尿病、HIV 感染症を対象疾患とする。HIV 感染症の対照群として高血圧と糖尿病を選択した根拠は、3 疾患いずれも慢性疾患ではあるものの、定期的な受診や治療薬の内服・使用が求められること、治療しなければ重篤な病状や後遺症、あるいは死亡が生じうる疾患であることである。

高血圧と糖尿病に関しては、本調査を委託するリサーチ企業にモニター登録をしている高血圧と糖尿病の患者から無作為抽出し、ウェブ上で調査への回答を求める。

HIV 感染症に関しては、我々が 2016 年～2017 年度に

実施した質問紙調査（当院外来通院中の HIV 陽性者 300 名を無作為抽出し無記名自記式質問紙を配布）のデータのうち、基本属性に関する質問への記載漏れのない回答を今回の分析に用いる。

調査項目は 1）基本属性、2）保健行動・社会的行動、3）心理尺度で構成する。

1）基本属性として、性別、年齢、最終学歴、罹患判明後の年月を問う。

2）行動（保健行動・社会的行動）としては下記の項目を問う。①受診中断：6 か月間以上受診しなかった経験の有無、②治療薬の自己中断：医師の指示でなく自分の判断で服用・使用をやめた経験の有無、③就労および外出：内閣府調査[4]の一部を用い、就労状況と外出の頻度。

3）心理尺度としては以下の尺度を用いる。①自尊感情尺度：ローゼンバーグによって作成され、山本らが翻訳した 10 項目から成る尺度[8]、②自意識尺度：自分自身にどの程度注意を向けやすいかの個人差を測定するもので、公的自意識（11 項目）と私的自意識（10 項目）の 2 つの下位尺度（合計 21 項目）から成る尺度[9]、③対象関係尺度：対人場面における個人の態度や行動を規定する、精神内界における自己と対象との関係性の表象である対象関係を測定するもので、親和不全（6 項目）、希薄な対人関係（5 項目）、自己中心的な他者操作（5 項目）、一体性の過剰希求（6 項目）、見捨てられ不安（7 項目）の 5 つの下位尺度（合計 29 項目）から成る尺度[10]。

分析については、単純集計に加え、受診中断・治療薬の自己中断・就労あり・外出ありをアウトカムとし、疾患、年齢、性別、最終学歴、および、3 つの心理尺度（自尊感情尺度、自意識尺度に含まれる公的自意識・私的自意識の 2 つの下位尺度、対象関係尺度に含まれる親和不全・希薄な対人関係・自己中心的な他者操作・一体性の過剰希求・見捨てられ不安の 5 つの下位尺度）を共変量として多変量ロジスティック回帰分析を行う。また、3 つの心理尺度（自尊感情尺度、自意識尺度に含まれる公的自意識・私的自意識の 2 つの下位尺度、対象関係尺度に含まれる親和不全・希薄な対人関係・自己中心的な他者操作・一体性の過剰希求・見捨てられ不安の 5 つの下位尺度）をアウトカムとし、疾患、性別、年齢、最終学歴を共変量として重回帰分析を行う。

（倫理面への配慮）

当院の倫理委員会に相当する受託研究審査委員会の承認を得た（整理番号 18102）。

研究結果

3 疾患群それぞれの基本属性と受診中断・治療薬自己中断・就労の有無・外出の有無は以下のとおりである。

HIV 感染症群（n=163）　平均年齢：49.0 歳、性別：男性 159 名（97.5%）、女性 4 名（2.5%）、最終学歴：中学 6 名（3.7%）、高校 46 名（28.2%）、専門学校 29 名（17.8%）、高等専門学校/短期大学 10 名（6.1%）、4 年生大学 60 名（36.8%）、大学院 12 名（7.4%）。受診中断：あり 12 名（7.4%）、なし 150 名（92.6%）。治療薬自己中断：あり 8 名（5.1%）、なし 150 名（94.9%）。就労：あり 130 名（79.8%）、なし 33 名（20.2%）。外出：あり 133 名（84.2%）、なし 25 名（15.8%）。

高血圧症群（n=205）　平均年齢：62.1 歳。性別：男性 170 名（82.9%）、女性 35 名（17.1%）。最終学歴：中学 5 名（2.4%）、高校 60 名（29.3%）、専門学校 13 名（6.3%）、高等専門学校/短期大学 17 名（8.3%）、4 年生大学 105 名（51.2%）、大学院 6 名（2.9%）。受診中断：あり 17 名（8.3%）、なし 188 名（91.7%）。治療薬自己中断：あり 19 名（9.3%）、なし 186 名（92.7%）。就労：あり 136 名（66.3%）、なし 69 名（33.7%）。外出：あり 151 名（73.7%）、なし 54 名（26.3%）。

糖尿病群（n=210）　平均年齢：62.3 歳。性別：男性 172 名（81.9%）女性 38 名（18.1%）。最終学歴：中学 9 名（4.3%）、高校 63 名（30.0%）、専門学校 12 名（5.7%）、高等専門学校/短期大学 16 名（7.6%）、4 年生大学 104 名（49.5%）、大学院 6 名（2.9%）。受診中断：あり 20 名（9.5%）、なし 190 名（90.5%）。治療薬自己中断：あり 14 名（6.7%）、なし 196 名（93.3%）。就労：あり 129 名（61.4%）、なし 81 名（38.6%）。外出：あり 142 名（67.6%）、なし 68 名（32.4%）。

行動については、自尊感情が低い人ほど治療薬の自己中断をしていた（OR 0.948, 95%Cl 0.900–0.999, p=0.046）。高血圧症の人（OR 3.750, 95%Cl 1.467-9.585, p=0.006）、糖尿病の人（OR 3.052, 95%Cl 1.198-7.770, p=0.019）、年齢が低い人（OR 0.879, 95%Cl 0.854-0.904, p<0.001）、自尊感情が高い人（OR 1.046, 95%Cl 1.009-1.084, p=0.012）ほど就労していた。また年齢が低い人（OR 0.954, 95%Cl 0.931-0.976, p<0.001）ほど外出をしていた。受診中断については特に共変量との関連は認められなかった。

心理尺度については、HIV 陽性者に比べて高血圧症の人（β=8.221, 95%Cl 7.246-9.195, p<0.001）や糖尿病の人（β=8.431, 95%Cl 7.452-9.409, p<0.001）は対象関係尺度における自己中心的な他者操作が高く、また同じく HIV 陽性者に比べて高血圧症の人（β=11.386, 95%Cl 10.199-12.574, p<0.001）や糖尿病の人（β=11.946, 95%Cl 10.755-13.139, p<0.001）は対象関係尺度における一体性の過剰希求が高いという結果であった。

考察

自尊感情が高いことが治療を継続することや就労することという行動と関連すること、および、HIV 陽性者は他の 2 疾患の患者に比べて就労に困難を有していることが明らかとなった。治療継続や就労が困難な慢性疾患患者に対しては、その自尊感情の状態に焦点を当てた介入が求められることが示唆された。HIV 陽性者については、自尊感情の低下にその陽性者に固有の心理的体験が影響している可能性はもちろん、この疾患に罹患したことや性的指向を巡って、間接・直接に体験される差別・攻撃・偏見を自己に向け換えたり内在化したりした結果である可能性についても、心理療法の中で検討することが必要であろう。

また、HIV 陽性者は他の 2 疾患と比較し、対象関係尺度における自己中心的な他者操作と一体性の過剰希求が低いことが明らかとなった。自己中心的な他者操作とは

「自分のために他者が動くことを当然と考え、また自分の欲求を実現するために他者を操作的に利用しようとする傾向」のことで、「自己優位」性や「健全な共感性が発達していないことが尺度の根底にある」とされる[10]。また一体性の過剰希求は「他者との心理的距離が過度に近く、自分の要求や行動が相手と 100%共有されるはずだと思い、またそのような相手を求める傾向」を意味し、「他者を独立した他者と認められない、あるいは常に自分と同じだと思う傾向を測定している」[10]。このことから、HIV 陽性者は他の慢性疾患患者に比べて、他者に対する健全な共感性や、自己と他者の境界感覚を有していると考えられる。実際の臨床場面において、このような心理的傾向があると判断される陽性者にはその点をフィードバックし、陽性者が自身の心理的な強みを自覚できるように援助することが重要であると考えられる。

その一方で、これらの傾向が過度に強い場合は、逆に他者に対して劣等感や過敏さ、心理的な距離感を抱きやすく、適度な範囲であっても他者に依存することに困難がある可能性が推察される。個々の陽性者の事例の対象関係について、これらの点のアセスメントが必要であることが示唆された。

今回の調査の限界として、本調査が質問紙を用いた調査であるため、研究参加者が意識している自身の心理的傾向のみを明らかにしており、無意識的な欲求や願望については取り上げることはできていない点が考えられる。例えば上述のようにある HIV 陽性者が他者と心理的な距離を置いていたとしても、それは意識的な態度であり、無意識的には他者との融合を求めながらも、自身のその願望が防衛されている可能性も考えられる。実際の臨床場面では意識的な面だけでなく、無意識的な心理力動についても探索する必要があろう。

今回の調査では HIV 陽性者および他の 2 疾患の患者における受診中断については関連する要因を明らかにすることができなかった。今後は今回の調査とは異なる視点での検討が必要であることが示唆された。加えて、HIV 陽性者と他の 2 疾患ではデータの収集方法に違いがある点が結果に影響した可能性があり、この点も本研究の限界であると考える。

結論

HIV 陽性者を含む慢性疾患患者において、自尊感情の高さが就労行動と関連することが明らかとなった。また、HIV 陽性者を他の慢性疾患患者と比較した結果、HIV 陽性者は自己中心的な他者操作や一体性の過剰な希求の程度がより低いという心理的特性が明らかとなった。これらを踏まえた心理的援助が求められる。受診中断については今回の調査では関連する要因が明らかにならなかったため、今後は異なる視点での研究を行う必要性が示唆された。

健康危険情報

該当なし。

研究発表

１． 論文発表

該当なし。

２．学会発表

なし。

知的財産権の出願・取得状況　（予定を含む）

該当なし。

文献

1)中西幸子、赤穂理恵 : HIV/AIDS における精神障害. 総合病院精神医学 23(1), 35-41, 2011.

2)Bing EG, Burnam AM, Longshore D, et al. Psychiatric disorders and drug use among human immunodeficiency virus-infected adults in the United States. Arch Gen Psych.;58:721,2001

3)Tobias CR, Cunningham W, Cabral HD, Cunningham CO, Eldred L et al. Living with HIV But Without Medical Care: Barriers to Engagement, AIDS Patient Care STDs 21: 426-434,2007

4)Blashill AJ, Perry N, Safren SA .Mental Health: A Focus on Stress, Coping, and Mental Illness as it Relates to Treatment Retention, Adherence, and Other Health Outcomes. Curr HIV/AIDS Rep 8: 215-222,2011

5)Shinjiro Tominari et al. Implementation of Mental Health Service Has an Impact on Retention in HIV Care: A Nested Case-Control Study in a Japanese HIV Care Facility. PLOS ONE8(7)1-6.2013

6)Cohen,MA et al.:Handbook of AIDS Psychiatry. Oxford University Press, 2010, New York 訳 : HIV 感染症及びその合併症の課題を克服する研究　平成 25 年度研究報告書 72-73.

7)内閣府政策統括官 : 若者の意識に関する調査（ひきこもりに関する実態調査）報告書, 41-43, 2009.

8)堀洋道、山本真理子 : 自尊感情尺度. 心理測定尺度集 I , 29-31, サイエンス社, 2001.

9)堀洋道、山本真理子 : 自意識尺度. 心理測定尺度集 I , 47-51, サイエンス社, 2001.

10)井梅由美子・平井洋子・青木紀久代・馬場禮子 : 日本における青年期用対象関係尺度の開発. パーソナリティ研究 14, 181-193, 2006.

HIV 感染制御研究室

室長　渡邊　大

当研究室は、白阪琢磨が室長を兼任しているエイズ先端医療開発室と共同で、HIV 感染症の診療における多くの問題に対して研究を行っております。

近年の抗 HIV 療法の進歩により、多くの症例でウイルス抑制が得られるようになりました（Jpn J Infect Dis. 2017）。しかし、長期間生存している潜伏感染細胞を駆逐できないが故に、一生の内服加療を強いられます。細胞中の残存プロウイルス量は、抗 HIV 療法を行っている場合、潜伏感染細胞数を示していると考えられています。我々は残存プロウイルス量の高感度の測定法の開発を行い、早期に治療を開始した症例では残存プロウイルス量が低く抑えられていることを明らかにしました（BMC Infect Dis. 2011）。

抗 HIV 療法によって長期間血中ウイルス量が測定感度未満に押さえられていたとしても、免疫系は改善に回復したわけではありません。その例として、ウイルス量が抑えられていた症例においても血中インターフェロンγが持続的に高値を示す症例（Viral Immunol. 2010）が存在し CD4 数の回復が不十分であること（BMC Infect Dis. 2019）、水痘帯状疱疹ウイルスに対する細胞性免疫の回復は不十分なこと（J Med Virol. 2013）を報告しました。抗 HIV 薬の副作用も完全には解決されていません。テノホビルによって血中ミトコンドリア CK 活性は上昇すること（J Infect Chemother. 2012）、ドルテグラビルの神経精神系有害事象はその血中濃度や UGT1A1 遺伝子多型と関連すること（BMC Infect Dis. 2017）、ドルテグラビル投与例における腎機能評価が困難であること（J Infect Chemother. 2018）ddI の長期内服に伴う非硬性門脈圧亢進症を呈した症例（J Infect Chemother. 2014）を報告しました。

薬剤耐性検査や薬剤血中濃度は HIV 感染者の治療において欠かすことのできない検査です。当研究室ではこれらに関する研究も行っております（Antiviral Res. 2010, J Infect Chemother. 2015, Inter Med. 2016）。

抗 HIV 療法以外にも、さまざまな課題が残されています。急性 HIV 感染症（AIDS Res Ther. 2015）、ヒトヘルペスウイルス 8 型感染症（J Infect Chemother. 2017, Inter Med. 2014）、ウイルス性肝炎（Hepatol Res. 2019）、発がん（J Clin Immunol. 2018）などの問題があげられます。当研究室では、厚生労働省エイズ対策研究事業を中心に、この病態における問題点の解明に取り組み、多施設共同臨床調査や臨床的課題について取り組んでおります。

【2019 年度 研究業績発表】

A-5

渡邊 大：近畿ブロックの HIV 医療体制整備。厚生労働行政推進調査事業費補助金（エイズ対策政策研究事業）「HIV 感染症の医療体制の整備に関する研究」令和元年度研究報告書、P.58-63、2020 年 3 月 31 日

渡邊 大：近畿ブロックの HIV 医療体制整備。厚生労働行政推進調査事業費補助金（エイズ対策政策研究事業）「HIV 感染症の医療体制の整備に関する研究」平成 29–令和元年度総合研究報告書、P.66-69、2020 年 3 月 31 日

B-2

Kawamoto Y, Tanaka S, Ishihara A, Watanabe D, Uehira T, Ishida H, Shirasaka T, Mita E: Immune reconstitution inflammatory syndrome and CD4 lymphocyte count as predictive factors for HBsAg seroclearance in HBV/HIV patients treated with antiretroviral therapy. European Association for the Study of Liver, The International Liver Congress 2019, Vienna, 2019 年 4 月 11 日

Yagura H, Watanabe D, Nakauchi T, Kushida H, Tomishima K, Hirota K, Ueji T, Nishida Y, Miyabe Y, Sako R, Yamauchi K, Yamazaki K, Uehira T, Shirasaka T: Discontinuation of long-term dolutegravir treatment is associated with UGT1A1 gene polymorphisms. 10th IAS Conference on HIV Science (IAS 2019), Mexico City, 2019 年 7 月 22 日

Yoshihara Y, Kato T, Watanabe D, Shirasaka T, Murai T: Differences of cognition and brain white matter between cART-treated HIV-infected patients with low and high CD4 nadir. NEUROSCIENCE 2019, Chicago, 2019 年 10 月 23 日

B-3

渡邊 大：主要中核拠点病院での抗レトロウイルス治療の実際。シンポジウム「治療の手引き」。第 33 回日本エイズ学会学術集会・総会、熊本、2019 年 11 月 29 日

渡邊 大：HIV 感染症の予後と死因 Update。シンポジウム「治療の手引き」。第 33 回日本エイズ学会学術集会・総会、熊本、2019 年 11 月 29 日

B-4

高野浩司、西本渓佑、山﨑弘輝、村上皓紀、館 哲郎、木谷知樹、金村米博、中島伸、桝田智仁、来住知美、廣田和之、上地隆史、渡邊 大、西田恭治、上平朝子、藤中俊之。HIV 陽性患者の中枢神経病変 -脳生検術の必要性-。日本脳神経外科学会第 78 回学術集会、大阪、2019 年 10 月 9 日

蜂谷敦子、佐々木悟、伊藤俊広、潟永博之、岡 慎一、渡邉 大、白阪琢磨、南 留美、山本政弘、松田昌和、重見 麗、岡﨑玲子、岩谷靖雅、横幕能行、杉浦 亙、吉村和久、菊地 正、薬剤耐性 HIV 調査ネットワーク。国内新規 HIV/AIDS 診断症例における薬剤耐性 HIV-1 の動向。第 73 回国立病院総合医学会、名古屋、2019 年 11 月 8 日

今橋真弓、岡 慎一、伊藤俊広、山本政弘、渡邊 大、宇佐美雄司、池田和子、本田美和子、吉野宗弘、横幕能行。エイズ診療で国立病院機構が地域で果たすべき役割。第 73 回国立病院総合医学会、名古屋、2019 年 11 月 8 日

矢倉裕輝、櫛田宏幸、渡邊 大、中内崇夫、西田恭治、宮部貴識、佐光留美、上平朝子、白阪琢磨、山内一恭。ラルテグラビル 1 日 1 回 1200m g 投与における血漿中トラフ濃度に関する検討。第 73 回国立病院総合医学会、名古屋、2019 年 11 月 8 日

中内崇夫、矢倉裕輝、櫛田宏幸、桝田智仁、廣田和之、上地隆史、渡邊 大、西田恭治、上平朝子、白阪琢磨。当院におけるリルピビリン/エムトリシタビン/テノホビルアラフェナミドフマル酸塩配合錠の使用状況について。第 33 回日本エイズ学会学術集会・総会、熊本、2019 年 11 月 27 日

櫛田宏幸、中内崇夫、矢倉裕輝、桝田智仁、廣田和之、上地隆史、渡邊大、西田恭治、上平朝子、白阪琢磨。ラルテグラビルカリウムの投与法間におけるトラフ血漿中濃度の比較検討。第 33 回日本エイズ学会学術集会・総会、熊本、2019 年 11 月 29 日

矢倉裕輝、中内崇夫、櫛田宏幸、桝田智仁、廣田和之、上地隆史、渡邊 大、西田恭治、上平朝子、白阪琢磨。テノホビルアラフェナミド投与時のテノホビル血漿トラフ濃度に関する検討。第 33 回日本エイズ学会学術集会・総会、熊本、2019 年 11 月 29 日

蜂谷敦子、佐藤かおり、豊嶋崇徳、伊藤俊広、林田庸総、岡 慎一、潟永博之、古賀道子、長島真美、貞升健志、近藤真規子、椎野禎一郎、須藤弘二、加藤真吾、谷口俊文、猪狩英俊、寒川 整、中島秀明、吉野友祐、堀場昌英、太田康男、茂呂寛、渡邉珠代、松田昌和、重見 麗、岡﨑玲子、岩谷靖雅、横幕能行、渡邊 大、小島洋子、森 治代、藤井輝久、高田清式、中村麻子、南 留美、山本政弘、松下修三、健山正男、藤田次郎、杉浦 亙、吉村和久、菊地正。国内新規 HIV/AIDS 診断症例における薬剤耐性 HIV-1 の動向。第 33 回日本エイズ学会学術集会・総会、熊本、2019 年 11 月 28 日

川畑拓也、上原大知、伊禮之直、真栄田哲、崎原永辰、仲宗根正、仁平 稔、久高潤、渡邊 大、大森亮介、駒野 淳、阪野文哉、小島洋子、森 治代、本村和嗣。健診機会を利用した HIV･梅毒検査提供に向けた検討。第 33 回日本エイズ学会学術集会・総会、熊本、2019 年 11 月 27 日

渡邊 大、上平朝子、鍵浦文子、松山亮太、梯正之、砂川富正、白阪琢磨。当院の新規診断 HIV 感染者における診断時 CD4 陽性 T リンパ球数と血中 HIV-RNA 量の年次推移に関する検討。第 33 回日本エイズ学会学術集会・総会、熊本、2019 年 11 月 28 日

B-6

渡邊 大、川畑拓也、森 治代、小島洋子、駒野 淳、塩田達雄、中山英美、村上努、桝田智仁、廣田和之、上地隆史、西田恭治、上平朝子、白阪琢磨。プロテアーゼ領域と逆転写酵素領域の配列を用いた新型変異HIV感染のスクリーニング法に関する検討。第33回近畿エイズ研究会学術集会、大阪、2019年6月8日

廣田和之、渡邊 大、小泉祐介、坂梨大輔、上地隆史、西田恭治、竹田真未、田栗貴博、小澤健太郎、三鴨廣繁、白阪琢磨、上平朝子。当院のHIV感染者の皮膚軟部組織感染症における市中感染型メチシリン耐性黄色ブドウ球菌感染に関する検討。第33回近畿エイズ研究会学術集会、大阪、2019年6月8日

矢倉裕輝、渡邊 大、中内崇夫、櫛田宏幸、西田恭治、宮部貴識、佐光留美、上平朝子、山内一恭、白阪琢磨。日本人HIV-1感染症患者における投与開始早期のテノホビル血漿トラフ濃度高値とテノホビルジソプロキシルフマル酸塩の長期投与時の腎機能関連有害事象による投与中止の関連。第33回近畿エイズ研究会学術

集会、大阪、2019年6月8日

岩橋佑樹、廣田和之、上地隆史、渡邊 大、桝田智仁、西田恭治、上平朝子、白阪琢磨。HIV感染者において市中感染型MRSAによる皮膚軟部組織感染症と菌血症を認めた一例。第227回日本内科学会近畿地方会、京都、2020年3月7日

B-7

渡邊 大：HIV 感染症の課題と期待される病診連携。令和元年度 HIV 医療講習会、大阪、2019年10月31日

渡邊 大：今後の HIV 診療の期待と課題～ 2 剤併用療法の新しい知見 ～。ViiV HIV Symposium 2019 in 大阪、大阪、2019年11月2日

渡邊 大：HIV診療の長期的戦略を考える～ビクタルビ配合錠の臨床的特徴～。第4回 Gilead Infectious Disease Web Seminar、大阪、2019年12月23日

B-8

渡邊 大：HIV 感染症の診断。令和元年度大阪大学医学部公衆衛生学実習、大阪、2019 年 6 月 6 日

渡邊 大：HIV 感染症の診断。令和元年度 HIV 感染症研修会、大阪、2019 年 9 月 30 日

渡邊 大、矢倉裕輝：初回抗 HIV 療法の実際。令和元年度 HIV 感染症研修会、大阪、2019 年 9 月 30 日

渡邊 大：HIV 急性感染。令和元年度 HIV 感染症医師実地研修会(1 ヶ月コース)、大阪、2018 年 10 月 3 日

渡邊 大:新規抗 HIV 薬。令和元年度 HIV 感染症医師実地研修会(1 ヶ月コース)、大阪、2018 年 10 月 11 日

渡邊 大：HIV 感染症の診断。令和元年度奈良県立医科大学健康政策医学実習、大阪、2018 年 10 月 9 日

渡邊 大：HIV/AIDS の基礎知識：HIV 感染症・抗体検査・日和見疾患・治療。令和元年度 HIV/AIDS 看護師研修初心者コース、大阪、2018 年 11 月 11 日

渡邊 大：HIV 陽性妊婦の治療と支援。平成 30 年度 HIV/AIDS 看護師研修応用コース、大阪、2020 年 1 月 27 日

渡邊 大：HIV 感染者の未解決の病態と抗 HIV 療法の未来。第 2 回大阪薬科大学学術交流シンポジウム、大阪、2019 年 10 月 19 日

近畿ブロックのHIV医療体制整備

研究分担者　渡邊　大
(独) 国立病院機構大阪医療センター臨床研究センター
エイズ先端医療研究部 HIV感染制御研究室長

研究要旨

本研究の目的は、長期療養を必要とするHIV感染者を安心して治療できる診療システムと、救済医療を実施するためのシステムを構築することである。そのためには、近畿ブロックのHIV診療レベルの向上と連携強化、歯科や精神科疾患、救急医療、透析医療、長期療養の診療体制の整備などの課題の解決に資することにある。また、研修会の方法に関するニーズについてはアンケート調査を実施した。方法は主に、研修会の企画および実施、近畿ブロック都道府県・エイズ拠点病院等連絡会議の開催およびアンケート調査であった。12件の研修会に加え、大阪医療センターの地域医療支援室により15回の関連研修が行われた。近畿ブロック都道府県・エイズ拠点病院等連絡会議でHIV診療の課題について検討が行われ、社会福祉施設の受け入れの問題が最も多くの施設（7施設）であげられ、次いでスタッフの不足や育成の問題（5施設）があげられた。コミュニケーションに関する研修会ニーズ検討のためのアンケート調査では、臨床場面においてコミュニケーションに困難があること、コミュニケーションに関する研修機会の必要性を感じている医療者が多いことが明らかとなった。ブロック全体で質の高い診療を続けるためには、人材の育成、病院間連携の強化が必要と考えた。歯科診療、精神科疾患、長期療養、透析、救急医療の診療体制の整備も重要な課題である。拠点病院間や行政との連携の強化のみならず、地域全体との密な連携を伴ったHIV診療体制の構築が必要である。

A．研究目的

エイズ診療の近畿ブロックは、滋賀県・京都府・大阪府・兵庫県・奈良県・和歌山県の4つの府県で構成されている。 その中で、大阪府はHIV感染者とエイズ患者の報告件数が全国で2番目に多い。一方、残りの5府県は大阪府ほどの報告件数はない。しかし、患者数にかかわらずHIV診療には多くの課題が残されている。現時点では、長期療養を必要とするHIV感染者を安心して治療できる診療システムと、救済医療を実施するためのシステムを構築することが求められている。近畿ブロックの診療レベルの向上に加え、歯科および精神、救急、透析、長期療養などの課題や救済医療の実施にあたる諸問題があげられている。HIV診療の課題を解決するために、資材の開発や研修の実施が必要であり、それらに対しての評価と改善策の検討が必要である。

研修の方法の1つとしてコミュニケーション研修があげられる。これまで大阪医療センターが開催してきたHIV感染症におけるコミュニケーション研修会（以下：コミュニケーション研修会）のニーズを明らかにし、今後の研修会の質の向上に資することを目的として、アンケート調査を行なった（HIV感染症医療におけるコミュニケーションに関する研修会ニーズ検討のための研究）。

B．研究方法

研修・教育に用いた資材は添付の通りであった。

- あなたに知ってほしいこと
（https://osaka.hosp.go.jp/khac/data/anatani_shitte hoshii_v14.pdf）

- HIV/AIDSの正しい知識～知ることから始めよう～（https://www.haart-support.jp/pdf/h31_knowledge_hiv_aids.pdf）
- 抗HIV治療ガイドライン（https://www.haart-support.jp/pdf/guideline2019r2.pdf）
- Healthy&Sexy（https://osaka.hosp.go.jp/khac/data/healthy-sexy2014.pdf）
- あなたとあなたのイイ人へ（https://osaka.hosp.go.jp/khac/data/anatato2014.pdf）

上記のうち、「あなたに知ってほしいこと」と「あなたとあなたのイイ人へ」、「Healthy&Sexy」の3点については大阪医療センターホームページからダウンロード可能である。

HIV感染症医療におけるコミュニケーションに関する研修会ニーズ検討のための研究に関しては、以下のように実施した。近畿ブロックにおけるエイズ治療拠点病院にてHIV診療に従事する医師、看護師、薬剤師、医療ソーシャルワーカー（MSW）又は精神保健福祉士（PSW）、カウンセラー、各職種1名を対象とした。対象者に対し、対象者の基本属性、コミュニケーション研修会への参加経験の有無、臨床場面のコミュニケーション上の困難の有無と内容、希望する研修内容について無記名自記式のアンケートを実施した。

（倫理面への配慮）

研修・教育に用いた症例呈示では、患者個人が特定されない等の配慮を行った。HIV感染症医療におけるコミュニケーションに関する研修会ニーズ検討のための研究は当院で倫理審査を受け、承認を得た。

C．研究結果

2019年度の研修会実施実績は表1のように12件であった（開催予定を4件含む）。中核拠点病院および各自治体でも研修会が企画され、主催された。講義形式のものが8件、ロールプレイも含まれるものが3件、臨床現場（診察等）も含まれるものが1件であり、講義形式のものが最も多かった。対象となった職種は医師（1件）・看護師（3件）・カウンセラー（1件）・MSW（1件）・歯科医師/歯科衛生士（3件）・多職種（1件）・その他（2件）であり、多くの職種が対象となっていた。多職種を対象とした研修会の1つでは、2018年からコミュニケーションスキルに関する研修をプログラムから削除していた。

資材（表2）に関しては、「あなたに知ってほしいこと」の改訂を2年続けて実施した。昨年度は5年ぶりの改定であったため、改定箇所が多かった。今年度の改定は、「令和」に変更したことと新薬に対応したことであった。2018年に作成した第13版では1日1回1錠の薬剤（STR）はゲンボイヤ®・トリーメク®・コムプレラ®の3剤のみ記載していた。

表1　実施実績

名　称	目的	主な対象	参加人数
HIV/AIDS看護研修（第1回 初心者コース）	知識普及	看護師	35
HIV感染症研修会	知識普及	多職種	49
HIV感染症医師一ヶ月実地研修	実習	医師	1
近畿ブロック エイズ診療拠点病院ソーシャルワーク研修会	教育・講習	MSW	33
HIV/AIDS看護研修（第2回 初心者コース）	知識普及	看護師	32
近畿ブロック HIV医療におけるカウンセリング研修会	教育・講習	カウンセラー	27
HIV/エイズに関する研修会	知識普及	その他医療関係者	27
歯科における院内感染対策研修会（兵庫医科大学病院）	知識普及	歯科医師、歯科衛生士	33
HIV/AIDS看護研修（応用コース）	教育・講習	看護師	
HIV感染症に関する講習会（滋賀医科大学医学部附属病院）	知識普及	その他医療関係者	
歯科における院内感染対策研修会（兵庫医科大学病院）	知識普及	歯科医師、歯科衛生士	
歯科における院内感染対策研修会（兵庫医科大学病院）	知識普及	歯科医師、歯科衛生士	

表2　研修・教育に用いた資材

名　称	作成者	研究班	主な使用方法
あなたに知ってほしいこと	大阪医療センター	「HIV感染症の医療体制の整備に関する研究」班	研修会・講習会で配布
HIV/AIDSの正しい知識～知ることから始めよう～	社会福祉法人武蔵野会	「HIV感染症及びその合併症の課題を克服する研究」班	研修会・講習会で配布
抗HIV治療ガイドライン	大阪医療センター	「HIV感染症及びその合併症の課題を克服する研究」班	研修会・講習会で配布
Healthy&Sexy	大阪医療センター	「HIV感染症の医療体制の整備に関する研究」班	研修会・講習会で配布
あなたとあなたのイイ人へ	大阪医療センター	「HIV感染症及びその合併症の課題を克服する研究」班	研修会・講習会で配布

STR以外の配合剤もしくは単剤は8つの薬剤（エプジコム®・ツルバダ®・デシコビ®HT・デシコビ®LT・プレジコビックス®・アイセントレス®600mg・アイセントレス®400mg・テビケイ®）を記載していた。2019年度に作成した第14版では、STRは5剤（ゲンボイヤ®・トリーメク®・ビクタルビ®・オデフシィ®・シムツーザ®）に増やし、STR以外の配合剤と単剤は4つ（デシコビ®HT・アイセントレス®600mg・アイセントレス®400mg・テビケイ®）に減らし、実際の服薬指導にあわせた形式に改定した。

2018年に地域医療支援室が設置され、外部の施設へ研修の講師に赴くことが容易になった。2019年は12月までに15回の関連研修を行った。医療施設に加え、社会福祉施設の職員や訪問看護師・介護士・ケアマネージャーなども対象となった。

近畿ブロック都道府県・エイズ拠点病院等連絡会議を2019年12月12日に実施した。各中核拠点病院におけるHIV診療の課題において、行政の担当者とともに共通認識を持つ場とした。ブロック拠点・中核拠点病院からのHIV診療の課題としては、社会福祉施設の受け入れの問題が最も多くの施設（7施設）であげられ、次いでスタッフの不足や育成の問題（5施設）があげられた。これは昨年度も同じ傾向であった。行政からは新規報告件数やエイズ患者の占める割合について報告がなされた。滋賀県ではエイズ患者の占める割合が高く、カウンセラー等による聞き取り調査の有効性について検討がなされた。

カウンセラー連絡会議を2020年2月1日に実施した。ブロック拠点病院ではHIV陽性者に対する様々な支援を検討し、実施する機会を有しているが、その他の医療機関では、マンパワーの不足や面接室の確保、他職種や院内心理士との連携の困難さが問題として挙げられた。また、自治体においては、雇用形態の変更に伴い、今後の業務に支障がでるかもしれないという懸念が挙げられ、安定して業務を遂行することが難しい可能性が示唆された。薬害HIV患者においては必要時には対応が可能であるという回答がほとんどであったが、経験の乏しさによる対応への不安が挙げられた。

HIV感染症医療におけるコミュニケーションに関する研修会ニーズ検討のための研究の結果は以下の通りである。回収率は13%であり、送付数220に対し、返答があったのは無効を除く28名であった。「職種」は医師の12名（43%）が最も多く、次いで看護師が7名（25%）、MSW又はPSWが4名（14%）、薬剤師が3名（11%）、心理士が2名（7%）であった。「職種における経験年数」では20年以上が13名（46%）であり、0～9年は8名（28%）であった。「HIVにおける経験年数」は、0～9年が18名（65%）であり、「症例件数」は0～19件が18名（64%）であった。「コミュニケーション研修会の参加経験」については、「なし」が22名（79%）、「コミュニケーションに関する研修会の必要性」については「必要」だと回答したのは24名（86%）であった。「臨床場面でのコミュニケーションの困難の有無」については、22名（79%）が「困難あり」と回答し、「困難に感じる場面」（複数回答あり）において最も多かったのは、「セルフケア（定期服薬や定期受診）が困難な患者への対応」で13件であった。次いで「性的な事柄についての聞きづらさや会話のしづらさ」、「メンタルヘルスが悪化したHIV陽性者への対応」がともに11件であった。「希望する研修内容」（複数回答あり）では、「事例検討」が25件で最も多く、そのうちの16件が多職種合同の事例検討を希望していた。次いでロールプレイが15件であり、そのうち7件が多職種合同を希望していた。

D．考察

今年度は12件の研修を行った。当院の地域医療支援室を通じて、15回の関連研修を行った。いままでの研修の多くは、ブロックまたは中核拠点病院で実施されたものであり、一つの施設からの多数の参加者は望めない状況であった。地域医療支援室が行う出前研修は、職務の調整をしていただければ、研修先の複数の職員に対して研修が可能であり、近畿ブロック内にHIV感染者を引き受けてもらう施設を広げる上で重要な手段のひとつになる可能性があると考えられた。近畿ブロックではこれらの研修会以外にも、多くの研修会を実施している。本研究班主催では薬剤師を主な対象とした研修会を行っていないが、それらの研修会は関西臨床カンファレンス（https://www.kansai-hiv.com/index.html）が主催で行っている。さらに、関西臨床カンファレンスでは薬剤師向けに加え、若手医師向け研修会（スキルアップセミナー等）・NGOやNPO交流会、カウンセリング部会なども行われている。研修後のアンケートでは概ね良好な評価を得ているが、研修・教育効果の評価方法については、引き続き検討が必要である。

HIV感染症医療におけるコミュニケーションに関する研修会ニーズ検討のための研究から、コミュニ

ケーション研修会の参加経験がないと回答した医療者が多い一方で、臨床場面においてコミュニケーションに困難があること、コミュニケーションに関する研修機会の必要性を感じている医療者が多いことが明らかとなった。希望する研修内容については、職種別での研修よりも多職種合同での事例検討やロールプレイが挙げられており、多職種との連携に関しての課題や必要性を感じていることが推察された。そのため、今後の研修内容については職種を交えた研修内容を提供する必要性が示唆されたとともに、ニーズに沿った研修会を開催することによってHIV医療体制の整備を図り、HIV陽性者を支援する機能を充実強化することが期待される。

E. 結論

近畿ブロックでは、中核拠点病院が各府県のHIV診療の中核を担うようになった。今後もブロック全体で質の高い診療を続けるためには、人材の育成、病院間連携の強化が必要と考えた。歯科診療、精神科疾患、長期療養、透析、救急医療の診療体制の整備も重要な課題である。拠点病院間や行政との連携の強化のみならず、地域全体との密な連携を伴ったHIV診療体制の構築が必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

海外

1) Bessho H, Tanaka S, Ishihara A, Watanabe D, Uehira T, Ishida H, Shirasaka T, Mita E. Immune reconstitution inflammatory syndrome as a predictive factor for HBsAg seroclearance in HBV/HIV coinfected patients treated with antiretroviral therapy. European Association for the Study of Liver, The International Liver Congress 2019. April 11, 2019. Vienna, Austria.
2) Yagura H, Watanabe D, Nakauchi T, Kushida H, Tomishima K, Hirota K, Ueji T, Nishida Y, Miyabe Y, Sako R, Yamauchi K, Yamazaki K, Uehira T, Takuma Shirasaka. Discontinuation of long-term dolutegravir treatment is associated with UGT1A1 gene polymorphisms. 10th IAS Conference on HIV Science (IAS 2019). July 21, 2019. Mexico City, Mexico.
3) Yoshihara Y, Kato T, Watanabe D, Shirasaka T, Murai T. Differences of cognition and brain white matter between cART-treated HIV-infected patients with low and high CD4 nadir. NEUROSCIENCE 2019, Oct 23, 2019, Chicago, IL.

国内

1) 渡邊 大：HIV感染者の未解決の病態と抗HIV療法の未来。第2回大阪薬科大学学術交流シンポジウム、大阪、2019年10月19日
2) 渡邊 大：HIV感染症の課題と期待される病診連携。令和元年度HIV医療講習会、大阪、2019年10月31日
3) 渡邊 大：今後のHIV診療の期待と課題～2剤併用療法の新しい知見～。ViiV HIV Symposium 2019 in 大阪、大阪、2019年11月2日
4) 渡邊 大：HIV感染症の予後と死因Update。シンポジウム「治療の手引き」。第33回日本エイズ学会学術集会・総会、熊本、2019年11月29日
5) 渡邊 大：主要中核拠点病院での抗レトロウイルス治療の実際。シンポジウム「治療の手引き」。第33回日本エイズ学会学術集会・総会、熊本、2019年11月29日
6) 渡邊 大：HIV診療の長期的戦略を考える～ビクタルビ配合錠の臨床的特徴～。第4回 Gilead Infectious Disease Web Seminar、大阪、2019年12月23日
7) 渡邊 大、川畑拓也、森 治代、小島洋子、駒野淳、塩田達雄、中山英美、村上 努、桝田智仁、廣田和之、上地隆史、西田恭治、上平朝子、白阪琢磨。プロテアーゼ領域と逆転写酵素領域の配列を用いた新型変異HIV感染のスクリーニング法に関する検討。第33回近畿エイズ研究会学術集会、2019年6月8日、大阪
8) 廣田和之、渡邊 大、小泉祐介、坂梨大輔、上地隆史、西田恭治、竹田真未、田栗貴博、小澤健太郎、三鴨廣繁、白阪琢磨、上平朝子。当院のHIV感染者の皮膚軟部組織感染症における市中感染型メチシリン耐性黄色ブドウ球菌感染に関する検討。第33回近畿エイズ研究会学術集会、2019年6月8日、大阪
9) 矢倉裕輝、渡邊 大、中内崇夫、櫛田宏幸、西田恭治、宮部貴識、佐光留美、上平朝子、山内一恭、白阪琢磨。日本人HIV-1感染症患者における投与開始早期のテノホビル血漿トラフ濃度高値とテノホビルジソプロキシルフマル酸塩の長期投与時の腎機能関連有害事象による投与中止の関連。第33回 近畿エイズ研究会学術集会、2019年6月8日、大阪

10) 高野浩司、西本渓佑、山﨑弘輝、村上皓紀、館哲郎、木谷知樹、金村米博、中島 伸、桝田智仁、来住知美、廣田和之、上地隆史、渡邊 大、西田恭治、上平朝子、藤中俊之。HIV陽性患者の中枢神経病変－脳生検術の必要性－。日本脳神経外科学会第78回学術集会、2019年10月9日、大阪
11) 蜂谷敦子、佐々木 悟、伊藤俊広、潟永博之、岡 慎一、渡邊 大、白阪琢磨、南 留美、山本政弘、松田昌和、重見 麗、岡﨑玲子、岩谷靖雅、横幕能行、杉浦 亙、吉村和久、菊地 正、薬剤耐性HIV調査ネットワーク。国内新規HIV/AIDS診断症例における薬剤耐性HIV-1の動向。第73回国立病院総合医学会、2019年11月8日、名古屋
12) 今橋真弓、岡 慎一、伊藤俊広、山本政弘、渡邊 大、宇佐美雄司、池田和子、本田美和子、吉野宗弘、横幕能行。エイズ診療で国立病院機構が地域で果たすべき役割。第73回国立病院総合医学会、2019年11月8日、名古屋
13) 矢倉裕輝、櫛田宏幸、渡邊 大、中内崇夫、西田恭治、宮部貴識、佐光留美、上平朝子、白阪琢磨、山内一恭。ラルテグラビル1日1回1200mg投与における血漿中トラフ濃度に関する検討。第73回国立病院総合医学会、2019年11月8日、名古屋
14) 中内崇夫、矢倉裕輝、櫛田宏幸、桝田智仁、廣田和之、上地隆史、渡邊 大、西田恭治、上平朝子、白阪琢磨。当院におけるリルピビリン/エムトリシタビン/テノホビルアラフェナミドフマル酸塩配合錠の使用状況について。第33回日本エイズ学会学術集会・総会、熊本、2019年11月27日
15) 櫛田宏幸、中内崇夫、矢倉裕輝、桝田智仁、廣田和之、上地隆史、渡邊 大、西田恭治、上平朝子、白阪琢磨。ラルテグラビルカリウムの投与法間におけるトラフ血漿中濃度の比較検討。第33回日本エイズ学会学術集会・総会、熊本、2019年11月29日
16) 矢倉裕輝、中内崇夫、櫛田宏幸、桝田智仁、廣田和之、上地隆史、渡邊 大、西田恭治、上平朝子、白阪琢磨。テノホビルアラフェナミド投与時のテノホビル血漿トラフ濃度に関する検討。第33回日本エイズ学会学術集会・総会、熊本、2019年11月29日
17) 蜂谷敦子、佐藤かおり、豊嶋崇徳、伊藤俊広、林田庸総、岡 慎一、潟永博之、古賀道子、長島真美、貞升健志、近藤真規子、椎野禎一郎、須藤弘二、加藤真吾、谷口俊文、猪狩英俊、寒川 整、中島秀明、吉野友祐、堀場昌英、太田康男、茂呂 寛、渡邉珠代、松田昌和、重見麗、岡﨑玲子、岩谷靖雅、横幕能行、渡邊 大、小島洋子、森 治代、藤井輝久、高田清式、中村麻子、南 留美、山本政弘、松下修三、健山正男、藤田次郎、杉浦 亙、吉村和久、菊地 正。国内新規HIV/AIDS診断症例における薬剤耐性HIV-1の動向。第33回日本エイズ学会学術集会・総会、熊本、2019年11月28日
18) 川畑拓也、上原大知、伊禮之直、真栄田哲、崎原永辰、仲宗根正、仁平 稔、久高 潤、渡邊 大、大森亮介、駒野 淳、阪野文哉、小島洋子、森 治代、本村和嗣。健診機会を利用したHIV･梅毒検査提供に向けた検討。第33回日本エイズ学会学術集会・総会、熊本、2019年11月27日
19) 渡邊 大、上平朝子、鍵浦文子、松山亮太、梯正之、砂川富正、白阪琢磨。当院の新規診断HIV感染者における診断時CD4陽性Tリンパ球数と血中HIV-RNA量の年次推移に関する検討。第33回日本エイズ学会学術集会・総会、熊本、2019年11月28日

H．知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1．特許取得

なし

2．実用新案登録

なし

3．その他

なし

近畿ブロックのHIV医療体制整備

研究分担者　渡邊　大
(独) 国立病院機構大阪医療センター臨床研究センター
エイズ先端医療研究部 HIV感染制御研究室長

研究要旨

本研究の目的は、近畿ブロックのHIV診療レベルの向上と連携強化、歯科や精神科疾患、救急医療、透析医療、長期療養の診療体制の整備などの課題の解決に資することにある。方法は主に、研修会の企画および実施と近畿ブロックにおける中核拠点病院打ち合わせ会議の開催である。各府県では中核拠点病院が中核となり診療が円滑に行われるようになってきている。その一方で、HIV感染症患者の一般医療への需要があり、拠点病院に加えて、一般の医療施設の参加が必要な状況であることが明らかになった。今後は、長期療養が必要なHIV感染症患者が、安心して療養できるような診療体制の整備が必要と考える。

A．研究目的

近畿ブロックにおけるHIV診療の課題を明らかにし、HIV診療の向上を目的とする。また、拠点病院の再構築を含めた診療体制について検討する。

B．研究方法

中核拠点病院打ち合わせ会議、近畿ブロック都道府県・エイズ拠点病院等連絡会議、研修会の企画と実施（出前研修会含む）、資材の作製、ホームページによる情報発信、拠点病院へのHIV診療に関するアンケート調査を行った。研修の方法は、クリッカーを用いた研修とコミュニケーション研修についてのアンケート調査（HIV感染症医療におけるコミュニケーションに関する研修会ニーズ検討のための研究）を行なった。HIV感染者に対する精密検査入院を実施し、2020年からは救済医療としてあらたな精密検査入院を開始した。

（倫理面への配慮）

研修・教育に用いた症例呈示では、患者個人が特定されない等の配慮を行った。HIV感染症医療におけるコミュニケーションに関する研修会ニーズ検討のための研究は当院で倫理審査を受け、承認を得た。

C．研究結果

中核拠点病院打ち合わせ会議・近畿ブロック都道府県・エイズ拠点病院等連絡会議を開催することにより、行政・拠点病院間で連携をとり近畿ブロックの診療レベルの向上に加え、歯科および精神、救急、透析、長期療養などの課題や救済医療の実施にあたる諸問題について議論した。2018年度に設立された地域医療支援室により社会福祉施設や保健所などに赴き、2018年度は18回、2019年度は12月までに12回の出前研修を行った。新規HIV薬の登場に伴い、『あなたに知ってほしいこと』のアップデートを2回行った。ホームページをHTML/CSS/Javascript対応とし、院外PEPの情報を追加した。3年間で111件の精密検査入院を行った。2020年からGIF/CF/DEXA/胸腹部CT/腹部エコー/認知機能検査/リハビリ/PET-CTなどを組み合わせた新たな精密検査入院が開始された。

D．考察

HIV診療を地域に拡大させるためには、さまざまな課題があり、行政とともに取り組む必要があると考えられた。当院の地域医療支援室と連携して、拠点病院への聞き取り調査など、新たな取り組みが期待される。

最後に、拠点病院の再構築を含めた診療体制について検討する。近畿ブロックは大阪・兵庫・京都・滋賀・奈良・和歌山の2府4県からなるが、大阪以外は大学の付属病院が中核拠点病院となっており、通院患者数もそれほど多くはない。2018年の中核拠点病院の定期受診患者数を多い順にあげると、兵庫313例、奈良157例、京都129例、滋賀97例、和歌山78例である。HIV診療を担当している医師が一人の場合、その医師の異動や退職を機に拠点病院を取り下げる可能性はあるが、大学付属病院の場合は人材も豊富であり、その危険性は少ないと考えられる。都道府県全体をみても、兵庫764例、奈良164例、京都377例、滋賀130例、和歌山91例であり、昨年と比較して定期通院患者数が最も増えたのは兵庫であるが、それでも36例である。また、HIV診療の諸問題があったとしても、エピデミックのひとつのモデルとして考えられる大阪府が近隣に位置しており、その解決策を共有することができる。一方、大阪の患者数増加と特定の医療機関への集中は止まらない。2018年の大阪府の定期通院患者数は3514例であり、2017年と比較して141例増加している。ブロック拠点病院である大阪医療センターに2515例（72%）、中核拠点病院の1つである医療機関に718例（20%）が集中しており、両者で大阪府の92%を占めている。また、この2つの医療機関は大阪の中央に位置し、大阪府の面積が小さいこととあいまって、近隣の府県からも通院が可能である。

このように、ブロック拠点病院への患者集中にも大きな問題が残されている。外来通院患者が多くなっている。3ヶ月先までに何例の患者の予約が入っているかをみると、3年以上在籍している医師全員（6名）が300例以上の予約がはいっており、医師3名については少なくとも500例前後の予約がはいっている。若年者以外の患者の多くは、HIV診療に加え、一般内科の診療も希望しており、外来の負担は決して少なくはない。

ブロック拠点病院の機能を考えるとERや入院治療はブロック拠点病院で引き受けるべきである。したがって、地域の急性期病院に外来診療のみを依頼することは正当とは限らない。抗HIV療法についても、指定自立支援医療機関の申請や治療失敗に伴う薬剤耐性株の流行の懸念を考慮すると、地域の病院や診療所にまかせるのは簡単なことではない。

大阪医療センターでは精神科医師数の減少により、精神科受診が必要な症例はまず近隣の診療所に診察する流れになった。抗HIV療法でウイルス学的抑制になっている症例の精神科救急も、精神科単科病院でみていただけるようになった。歯科についても、大阪HIV感染者等歯科診療連携体制が構築され、大阪府内の173の協力歯科医院（2018年9月時点）と連携がとれるようになった。維持透析も全例サテライトで透析を実施している。これらの成功は、他の診療科でも成功する可能性を意味している。

このような背景から考える拠点病院の構想の1つの私案を述べる。ブロック拠点病院・中核拠点病院は、抗HIV療法や難治例・入院例の診療を中心に行うが、自立困難患者などではプライマリケアも引き続き行う。かぜ症候群、胃腸障害、ワクチン接種などは近隣の診療所で診療を行い、地域全体での診療を推進させる。拠点病院はその地域において診療可能なことを明確にし、ウイルス学的抑制された症例を中心にブロック拠点病院や中核拠点病院に診療所との中間的な役割を担う。以上を、行政を含めてシステマチックに構築する。

E. 結論

近畿ブロックでは、中核拠点病院が各府県のHIV診療の中核を担うようになった。今後もブロック全体で質の高い診療を続けるためには、人材の育成、病院間連携の強化が必要と考えた。歯科診療、精神科疾患、長期療養、透析、救急医療の診療体制の整備も重要な課題である。拠点病院間や行政との連携の強化のみならず、地域全体との密な連携を伴ったHIV診療体制の構築が必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

海外

1) Togami H, Yagura H, Hirano A, Takahashi M, Yoshino M, Abe K, Oishi Y, Takematsu S, Kakigoshi S, Yamamoto Y, Ito T, Yamamoto M, Mizumori Y, Kanei O, Utsumi M, Watanabe D, Yokomaku Y, Shirasaka T. Correlation betwwen UGT1A1*6 and *28 genotype, and plasma dolutegravir concentrations in Japanese HIV-1 infected patients. 9th IAS Conference on HIV Science (MOPEB0328), 24 July 2017, Paris, France

2) Hiroki Yagura, Dai Watanabe, Takao Nakauchi, Kosuke Tomishima, Yasuharu Nishida, Munehiro Yoshino, Kunio Yamazaki, Tomoko Uehira and Takuma Shirasaka. ASSOCIATION OF TENOFOVIR LEVEL AND DISCONTINUATION DUE TO IMPAIRED RENAL FUNCTION. HIV drug therapy Glasgow 2018. October 28, 2018. Glasgow.
3) Yagura H, Watanabe D, Nakauchi T, Kushida H, Tomishima K, Hirota K, Ueji T, Nishida Y, Miyabe Y, Sako R, Yamauchi K, Yamazaki K, Uehira T, Takuma Shirasaka. Discontinuation of long-term dolutegravir treatment is associated with UGT1A1 gene polymorphisms. 10th IAS Conference on HIV Science (IAS 2019). July 21, 2019. Mexico City, Mexico.

国内

1) 渡邊 大。Tenofovir Alafenamide based regimenの臨床的有用性（ランチョンセミナー）ゲンボイヤ®配合錠の使用経験。第91回日本感染症学会総会・学術講演会、東京、2017年4月6日
2) 渡邊 大、上平朝子、鈴木佐知子、松本絵梨奈、笠井大介、廣田和之、南 留美、高濱宗一郎、林 公一、澤村守夫、山本政弘、白阪琢磨。高IFN-γ血症を呈するHIV-1感染者の臨床的特徴に関する検討。第31回近畿エイズ研究会・学術集会、大阪、2017年6月3日
3) 渡邊 大。HIV感染症、併発症の最新治療について。北陸ブロック医療等相談会、福井、2017年9月30日。
4) 渡邊 大、上平朝子、鈴木佐知子、松本絵梨奈、笠井大介、廣田和之、南 留美、高濱宗一郎、林 公一3、澤村守夫4、山本政弘、白阪琢磨。高IFN-γ血症と高IL-6血症を呈するHIV-1感染者の臨床的特徴に関する検討。第71回国立病院総合医学会、香川、2017年11月10日
5) 渡邊 大、矢倉裕輝、櫛田宏幸、冨島公介、戸上博昭、平野 淳、高橋昌明、廣田和之、伊熊素子、笠井大介、西田恭治、吉野宗宏、上平朝子、白阪琢磨。ドルテグラビルの血中濃度とUGT1A1遺伝子多型が、ドルテグラビル投与後の神経精神系有害事象の発生に与える影響についての検討。第31回日本エイズ学会学術集会・総会、東京、2017年11月25日
6) 渡邊 大。プロテアーゼ阻害剤による抗HIV治療戦略（ランチョンセミナー）。プレジコビックス®配合錠の臨床的役割と使用経験。第31回日本エイズ学会学術集会・総会、東京、2017年11月25日
7) 渡邊 大。プレジコビックス®配合錠によって何が変わったか？～発売後1年を経過して～。HIV Web Conference、2018年4月18日
8) 渡邊 大。長期管理時代におけるTAFの役割（ランチョンセミナー）。TAFの安全性評価。第92回日本感染症学会総会・学術講演会、岡山、2018年5月31日
9) 渡邊 大。HIV感染症学術講演会－アイセントレス®10年の軌跡－。HIV感染者の病態と考えるべき課題－最近の話題、大阪、2018年6月24日
10) 渡邊 大。「抗HIV薬の薬物動態、薬剤間相互作用と薬剤耐性」～PK/PD/PGのアプローチからウイルス学的失敗ゼロを目指す～（シンポジウム6）。薬剤耐性HIVの臨床経験と抗HIV薬の薬物動態。第32回日本エイズ学会学術集会・総会、大阪、2018年12月3日
11) 渡邊 大、蘆田美紗、鈴木佐知子、松本絵梨奈、来住知美、廣田和之、伊熊素子、上地隆史、西田恭治、上平朝子、白阪琢磨。抗HIV療法中のHIV感染者における細胞内HIV-1-DNA量の測定法間の差異に関する検討。第32回近畿エイズ研究会学術集会、大阪、2018年6月2日
12) 渡邊 大、上平朝子、矢倉裕輝、冨島公介、中内崇夫、北島平太、寺前晃介、来住知美、廣田和之、伊熊素子、上地隆史、西田恭治、白阪琢磨。TDFからTAFに変更後の腎機能検査値の推移に対する併用キードラッグの影響に関する検討。第32回日本エイズ学会学術集会・総会、2018年12月3日、大阪
13) 渡邊 大。HIV感染者の未解決の病態と抗HIV療法の未来。第2回大阪薬科大学学術交流シンポジウム、大阪、2019年10月19日
14) 渡邊 大。HIV感染症の課題と期待される病診連携。令和元年度HIV医療講習会、大阪、2019年10月31日
15) 渡邊 大。今後のHIV診療の期待と課題～2剤併用療法の新しい知見～。ViiV HIV Symposium 2019 in 大阪、大阪、2019年11月2日
16) 渡邊 大。HIV感染症の予後と死因Update。シンポジウム「治療の手引き」。第33回日本エイズ学会学術集会・総会、熊本、2019年11月29日
17) 渡邊 大。主要中核拠点病院での抗レトロウイルス治療の実際。シンポジウム「治療の手引き」。第33回日本エイズ学会学術集会・総会、熊本、2019年11月29日
18) 渡邊 大。HIV診療の長期的戦略を考える～ビクタルビ配合錠の臨床的特徴～。第4回 Gilead Infectious Disease Web Seminar、大阪、2019年12月23日
19) 渡邊 大、川畑拓也、森　治代、小島洋子、駒野 淳、塩田達雄、中山英美、村上 努、桝田智仁、廣田和之、上地隆史、西田恭治、上平朝子、白阪琢磨。プロテアーゼ領域と逆転写酵素領域の配列を用いた新型変異HIV感染のスクリーニング法に関する検討。第33回近畿エイズ研究会学術集会、2019年6月8日、大阪

20) 渡邊 大、上平朝子、鍵浦文子、松山亮太、梯正之、砂川富正、白阪琢磨。当院の新規診断HIV感染者における診断時CD4陽性Tリンパ球数と血中HIV-RNA量の年次推移に関する検討。第33回日本エイズ学会学術集会・総会、2019年11月28日、熊本

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

臨床疫学研究室

室長　三田英治

臨床疫学研究室は主に消化器疾患の病態を分子疫学面から検証し、最適な治療方法や安全性を検討しています。代表的な研究内容を示します。

インターフェロンフリー治療によって C 型肝炎は HCV 排除が期待できる時代になりましたが、残された少数の難治例に対する最適治療法を検討しています。インターフェロンフリー治療は非代償性肝硬変にまで適応が拡大されましたが、肝予備能が低下した症例に投薬するため、死亡例が出ています。より安全に治療できる条件とその有効性を検証しています。同じく心機能低下や腎機能低下症例に対する治療法も検討しています。HIV 感染合併例でのインターフェロンフリー治療の成績もまとめ、論文化しています。

次に B 型肝炎では、核酸アナログの長期投与成績から導かれる耐性化の問題点を検討しています。そしてラミブジン・アデホビル併用療法効果不良例に対し、アデホビルを TDF に切り替えることの有効性と安全性を明らかにしました。現在はさらに TDF から TAF への切り替えを検証しています。近年散発的に発生している B 型急性肝炎では genotype A が大半を占めますが、その特徴を解析し、慢性化への関与についても検討しています。また HIV 感染が B 型急性肝炎の重症度に与える影響についても検討しています。

A 型急性肝炎も MSM を中心に流行しており、その HAV 株が EuroPride であることを報告しました。

肝細胞癌に対する治療では肝動注化学療法に注目し、現在症例の蓄積中です。分子標的治療薬の成績とともに、最適治療の方向性を示していけるものと考えます。

【2019 年度 研究業績発】

A-0

Kawaguchi T, Komori A, Fujisaki K, Nishiguchi S, Kato M, Takagi H, Tanaka Y, Notsumata K, Mita E, Nomura H, Shibatoge M, Takaguchi K, Hattori T, Sata M, Koike K：Eltrombopag enables initiation and completion of pegylated interferon/ribavirin therapy in Japanese HCV-infected patients with chronic liver disease and thrombocytopenia.「Exp Ther Med」18(1):P596-604、2019 年 7 月

Ishida H, Ishihara A, Tanaka S, Iwasaki T, Hasegawa H, Akasaka T, Sakakibara Y, Nakazuru S, Uehira T, Shirasaka T, Mita E：Favorable outcome with direct acting antiviral treatment in hepatitis C patients coinfected with human immunodeficiency virus.「Hepatol Res」49(9):P1076-1082、2019 年 9 月

Tanaka S, Kishi T, Ishihara A, Watanabe D, Uehira T, Ishida H, Shirasaka T, Mita E：Outbreak of hepatitis A linked to European outbreaks among men who have sex with men in Osaka, Japan, from March to July 2018.「Hepatol Res」49(6):P705-710、2019 年 6 月

Hitomi Y, Ueno K, Kawai Y, Nishida N, Kojima K, Kawashima M, Aiba Y, Nakamura H, Kouno H, Kouno H, Ohta H, Sugi K, Nikami T, Yamashita T, Katsushima S, Komeda T, Ario K, Naganuma A, Shimada M, Hirashima N, Yoshizawa K, Makita F, Furuta K, Kikuchi M, Naeshiro N, Takahashi H, Mano Y, Yamashita H, Matsushita K, Tsunematsu S, Yabuuchi I, Nishimura H, Shimada Y, Yamauchi K, Komatsu T, Sugimoto R, Sakai H, Mita E, Koda M, Nakamura Y, Kamitsukasa H, Sato T, Nakamuta M, Masaki N, Takikawa H, Tanaka A, Ohira H, Zeniya M, Abe M, Kaneko S, Honda M, Arai K, Arinaga-Hino T, Hashimoto E, Taniai M, Umemura T, Joshita S, Nakao K, Ichikawa T, Shibata H, Takaki A, Yamagiwa S, Seike M, Sakisaka S, Takeyama Y, Harada M, Senju M, Yokosuka O, Kanda T, Ueno Y, Ebinuma H, Himoto T, Murata K, Shimoda S, Nagaoka S, Abiru S, Komori A, Migita K, Ito M, Yatsuhashi H, Maehara Y, Uemoto S, Kokudo N, Nagasaki M, Tokunaga K, Nakamura M：POGLUT1, the putative effector gene driven by rs2293370 in primary biliary cholangitis susceptibility locus chromosome 3q13.33「Sci Rep」14;9(1):P102、2019 年 1 月

Yamada R, Hiramatsu N, Oze T, Urabe A, Tahata Y, Morishita N, Kodama T, Hikita H, Sakamori R, Yakushijin T, Yamada A, Hagiwara H, Mita E, Oshita M, Itoh T, Fukui H, Inui Y, Hijioka T, Inada M, Katayama K, Tamura S, Inoue A, Imai Y, Tatsumi T, Hamasaki T, Hayashi N, Takehara T：Incidence and risk factors of hepatocellular carcinoma change over time in patients with hepatitis C virus infection who achieved sustained virologic response「Hepatol Res」49(5):P570-578、2019 年 5 月

B-2

Kawamoto Y, Tanaka S, Ishihara A, Watanabe D, Uehira T, Ishida H, Shirasaka T, Mita E：Immune reconstitution inflammatory syndrome and CD4 lymphocyte count as predictive factors for HBsAg seroclearance in HBV/HIV coinfected patients treated with antiretroviral therapy.　The International Liver Congress 2019, European Association for the Study of the Liver, Vienna, Austria, 2019 年 4 月 10-14 日

B-4

河本泰治、榊原祐子、別所宏紀、東 瀬菜、藤井祥史、庄司絢香、加藤聖也、石原朗雄、岩﨑哲也、田中聡司、長谷川裕子、赤坂智史、中水流正一、石田 永、三田英治、廣田和之、上地隆史、渡辺 大、上平朝子、白阪琢磨：当院で経験した肝膿瘍 104 症例の検討。第 105 回日本消化器病学会総会、金沢、2019 年 5 月 9-11 日

橋詰奈穂、石原朗雄、別所宏紀、東 瀬菜、河本泰治、藤井祥史、庄司絢香、加藤聖也、岩﨑

哲也、田中聡司、長谷川裕子、赤坂智史、榊原祐子、中水流正一、石田 永、三田英治：初診時の JAS が軽症であったが救命しえなかった重症型アルコール性肝炎の一例。第 55 回日本肝臓学会総会、東京、2019 年 5 月 30-31 日

東 瀬菜、石原朗雄、別所宏紀、河本泰治、藤井祥史、庄司絢香、加藤聖也、岩﨑哲也、田中聡司、長谷川裕子、赤坂智史、榊原祐子、中水流正一、石田 永、三田英治：当院における急性肝不全、遅発性肝不全、および Acute-On-Chronic Liver Failure の臨床的特徴。第 55 回日本肝臓学会総会、東京、2019 年 5 月 30-31 日

田中聡司、石原朗雄、東 瀬菜、河本泰治、別所宏紀、藤井祥史、加藤聖也、庄司絢香、岩﨑哲也、長谷川裕子、赤坂智史、榊原祐子、中水流正一、石田 永、三田英治：切除不能進行肝細胞癌に対する Lenvatinib 治療の検討。第 20 回日本肝がん分子標的治療研究会、長崎、2019 年 6 月 29 日

東 瀬菜、石原朗雄、河本泰治、別所宏紀、藤井祥史、加藤聖也、庄司絢香、岩﨑哲也、田中聡司、長谷川裕子、赤坂智史、榊原祐子、中水流正一、石田 永、三田英治：RFA におけるデクスメデトミジン塩酸塩＋クエン酸フェンタニル併用投与による麻酔法の有効性と安全性。第 55 回日本肝癌研究会、東京、2019 年 7 月 4-5 日

早田菜保子、田中聡司、清木祐介、西本奈穂、宮崎哲郎、河本泰治、東 瀬菜、別所宏紀、藤井祥史、石原朗雄、岩﨑哲也、長谷川裕子、赤坂智史、榊原祐子、中水流正一、石田 永、三田英治：巨大肝腫瘍精査中に診断された先天性門脈欠損症の一例。第 43 回日本肝臓学会西部会、下関、2019 年 12 月 12-13 日

B-8

石田 永：最終局面を迎えつつある C 型肝炎治療。法円坂地域医療フォーラム、大阪、2019 年 7 月 20 日

がん療法研究開発室

室長　中森正二

がんが日本人の死因のトップとなって久しい。国立がん研究センターのがん情報サービス（ganjoho.jp）によれば、2017 年の年間がん罹患数は 100 万人を超え、がんによる死亡者数は約 38 万人と報告されている。一昨年本庶佑博士ががんに対する免疫治療薬の開発によりノーベル賞を受賞され、がん免疫治療法が脚光を浴び、既に臨床の場において使用され、その評価が明らかになってきたが、すべてのがんに効果があるわけではなく、がんに対する有効な治療法の開発の重要性は依然変わっていない。

免疫治療を含め従来の多くのがん治療法の有効性は、症例ごと、施設ごとの経験から得られたものであり、複数施設における大規模な臨床試験による治療効果の検証が必須となっている。そのような状況において、現在、がん治療成績向上を目的として科学的根拠に基づいた効果的ながん治療法の開発が求められている。さらに、発がん、増殖、転移といったがん自体やそれに伴う病態に関わる遺伝子や蛋白、糖鎖といった数多くの分子の異常が報告され、これらの分子の特徴や機能が新しいがんの診断法や治療に応用され、個別化医療やオーダーメイド医療という語に代表されるような各個人のがんの種類や病態の特徴に応じた医療が進められつつある。

本研究室では、このような最新の基礎研究や臨床研究によって得られた成果を利用した科学的根拠に基づいた新しい癌治療法の開発を目的として、がん細胞やがん組織を用いた基礎的研究から科学的根拠を確実にするための全国規模の多施設共同臨床試験への参加、自主的臨床試験研究の企画を進めている。特に、新たながんの診断や治療戦略の開発をめざし、外科手術時などに得られたがん組織を利用してがんにおける分子異常を探り、それに基づいた臨床において利用できる医療技術や医薬品として確立することを行う目的とした研究（橋渡し研究、トランスレーショナルリサーチ）を行っている。その具体的プロセスとして、1）基礎研究との有機的な共同研究：臨床材料を用いて得られた研究結果と臨床資料との対応、臨床材料を用いた網羅的遺伝子解析や網羅的ペプチド蛋白解析、糖鎖解析を利用した発がん、増殖、転移に関わる責任分子の抽出、同定し、治療標的分子を明らかにする。2）分子異常に基づいた新たな腫瘍マーカーの開発。3) 抗がん剤や放射線治療の感受性や耐性に関与する分子の探索と分離、同定、その臨床応用の研究を行っている。

A-0

Yoshida T, Hijioka S, Hosoda W, Ueno M, Furukawa M, Kobayashi N, Ikeda M, Ito T, Kodama Y, Morizane C, Notohara K, Taguchi H, Kitano M, Yane K, Tsuchiya Y, Komoto I, Tanaka H, Tsuji A, Hashigo S, Mine T, Kanno A, Murohisa G, Miyabe K, Takagi T, Matayoshi N, Sakaguchi M, Ishii H, Kojima Y, Matsuo K, Yoshitomi H, Nakamori S, Yanagimoto H, Yatabe Y, Furuse J, Mizuno N ： Surgery for Pancreatic Neuroendocrine Tumor G3 and Carcinoma G3 Should be Considered Separately. 「Ann Surg Oncol.」 26(5): P.1385-1393, 2019 年 5 月 12 日

Morizane C, Okusaka T, Mizusawa J, Katayama H, Ueno M, Ikeda M, Ozaka M, Okano N, Sugimori K, Fukutomi A, Hara H, Mizuno N, Yanagimoto H, Wada K, Tobimatsu K, Yane K, Nakamori S, Yamaguchi H, Asagi A, Yukisawa S, Kojima Y, Kawabe K, Kawamoto Y, Sugimoto R, Iwai T, Nakamura K, Miyakawa H, Yamashita T, Hosokawa A, Ioka T, Kato N, Shioji K, Shimizu K, Nakagohri T, Kamata K, Ishii H, Furuse J ： Combination gemcitabine plus S-1 versus gemcitabine plus cisplatin for advanced/recurrent biliary tract cancer: the FUGA-BT (JCOG1113) randomized phase III clinical trial. 「Ann Oncol.」 30(12): P. 1950-1958, 2019 年 12 月 1 日

Mimaki S, Watanabe M, Kinoshita M, Yamashita R, Haeno H, Takemura S, Tanaka S, Marubashi S, Totsuka Y, Shibata T, Nakagama H, Ochiai A, Nakamori S, Kubo S, Tsuchihara K ： Multifocal origin of occupational cholangiocarcinoma revealed by comparison of multilesion mutational profiles. 「Carcinogenesis.」, 2019 年 6 月 20 日 [Epub ahead of print]

Okamura Y, Yasukawa S, Narimatsu H, Boku N, Fukutomi A, Konishi M, Morinaga S, Toyama H, Kaneoka Y, Shimizu Y, Nakamori S, Sata N, Yamakita K, Takahashi A, Kainuma O, Hishinuma S, Yamaguchi R, Nagino M, Hirano S, Yanagisawa A, Mori K, Uesaka K ： Human equilibrative nucleoside transporter-1 expression is a predictor in patients with resected pancreatic cancer treated with adjuvant S-1 chemotherapy. 「Cancer Sci.」, 2019 年 11 月 28 日 [Epub ahead of print]

Yamagishi T, Matsui M, Sekizuka T, Ito H, Fukusumi M1, Uehira T, Tsubokura M, Ogawa Y, Miyamoto A, Nakamori S, Tawa A, Yoshimura T, Yoshida H, Hirokawa H, Suzuki S, Matsui T, Shibayama K, Kuroda M, Oishi K. A prolonged multispecies

outbreak of IMP-6 carbapenemase-producing Enterobacterales due to horizontal transmission of the IncN plasmid.「Sci Rep.」10（1）：P.4139, 2020 年 5 月

Umehara T, Arita H, Yoshioka E, Shofuda T, Kanematsu D, Kinoshita M, Kodama Y, Mano M, Kagawa N, Fujimoto Y, Okita Y, Nonaka M, Nakajo K, Uda T, Tsuyuguchi N, Fukai J, Fujita K, Sakamoto D, Mori K, Kishima H, Kanemura Y：Distribution differences in prognostic copy number alteration profiles in IDH-wild-type glioblastoma cause survival discrepancies across cohorts.「Acta Neuropathologica Communications」7(1):99. doi: 10.1186/s40478-019-0749-8、2019 年 6 月 18 日

Hasegawa H, Nagata Y, Sakakibara Y, Miyake M, Mori K, Masuda N, Mano M, Nakazuru S, Ishida H, Mita E：Breast metastasis from rectal cancer with BRAF V600E mutation: a case report with a review of the literature.「Clinical Journal Gastroenterology」10.1007/s12328-019-01035-0.、2019 年 9 月 3 日[Epub ahead of print]

Sasaki T, Kinoshita M, Fujita K, Fukai J, Hayashi N, Uematsu Y, Okita Y, Nonaka M, Moriuchi S, Uda T, Tsuyuguchi N, Arita H, Mori K, Ishibashi K, Takano K, Nishida N, Shofuda T, Yoshioka E, Kanematsu D, Kodama Y, Mano M, Nakao N, Kanemura Y：Radiomics and MGMT promoter methylation for prognostication of newly diagnosed glioblastoma.「Scientific Report」9(1):14435. doi: 10.1038/s41598-019-50849-y、2019 年 10 月 8 日

Munakata K, Koi M, Kitajima T, Tseng-Rogenski S, Uemura M, Matsuno H, Kawai K, Sekido Y, Mizushima T, Toiyama Y, Yamada T, Mano M, Mita E, Kusunoki M, Mori M, Carethers JM：Inflammation-Associated Microsatellite Alterations Caused by MSH3 Dysfunction Are Prevalent in Ulcerative Colitis and Increase With Neoplastic Advancement.「Clincal Translationl Gastroenterology」10(12):e00105. doi: 10.14309/ctg.0000000000000105、2019 年 12 月

Fukuma R, Yanagisawa T, Kinoshita M, Shinozaki T, Arita H, Kawaguchi A, Takahashi M, Narita Y, Terakawa Y, Tsuyuguchi N, Okita Y, Nonaka M, Moriuchi S, Takagaki M, Fujimoto Y, Fukai J, Izumoto S, Ishibashi K, Nakajima Y, Shofuda T, Kanematsu D, Yoshioka E, Kodama Y, Mano M, Mori K, Ichimura K, Kanemura Y, Kishima H: Prediction of IDH and TERT promoter mutations in low-grade glioma from magnetic resonance images using a convolutional neural network.「Scientific Report」9(1): 20311. doi: 10.1038/s41598-019-56767-3、2019 年 12 月 30 日

Imura Y, Takenaka S, Kakunaga S, Nakai T, Wakamatsu T, Outani H, Tanaka T, Tamiya H, Oshima K, Hamada K, Naka N, Araki N, Kudawara I, Ueda T, Yoshikawa H: Survival analysis of elderly patients with osteosarcoma. Int Orthop 43(7): 1741-1747, 2019 年 7 月 16 日

Mastboom MJL, Palmerini E, Verspoor FGM, Rueten-Budde AJ, Stacchiotti S, Staals EL, Schaap GR, Jutte PC, Aston W, Gelderblom H, Leithner A, Dammerer D, Takeuchi A, Thio Q, Niu X, Wunder JS, TGCT Study Group (Ueda T, et al), van de Sande MAJ: Surgical outcomes of patients with diffuse-type tenosynovial giant-cell tumours: an international, retrospective, cohort study. Lancet Oncol 20(6): 877-886, 2019 年 6 月 16 日

Outani H, Kakunaga S, Hamada K, Takenaka S, Imura Y, Nagata S, Tanaka T, Tamiya H, Oshima K, Naka N, Kudawara I, Araki N, Ueda T, Yoshikawa H: Favorable outcomes of localized synovial sarcoma patients with a high utilization rate of neoadjuvant and/or adjuvant chemotherapy. Mol Clin Oncol 11(2): 151-156, 2019 年 8 月 16 日

Wakamatsu T, Kakunaga S, Takenaka S, Outani H, Hamada K, Imura Y, Hori Y, Naka N, Kudawara I, Yoshikawa H, Ueda T: Prognostic implication of adjuvant/neoadjuvant chemotherapy consisting of doxorubicin and ifosfamide in patients with extraskeletal osteosarcoma. Int J Clin Oncol 24(10): 1311-1319, 2019 年 10 月 16 日

Mastboom MJL, Staals EL, Verspoor FGM, Rueten-Budde AJ, Stacchiotti S, Palmerini E, Schaap GR, Jutte PC, Aston W, Leithner A, Dammerer D, Takeuchi A, Thio Q, Tenosynovial Giant Cell Tumors (TGCT) Study Group (Ueda T, et al): Surgical treatment of localized-type tenosynovial giant cell tumors of large joints. A study based on a multicenter-pooled database of 31 international sarcoma centers. J Bone Joint Surg Am 101(14): 1309-1318, 2019 年 7 月 1 日

Nakai S, Yamada S, Outani H, Nakai T, Yasuda N, Mae H, Imura Y, Wakamatsu T, Tamiya H, Tanaka T, Hamada K, Tani A, Myoui A, Araki N, Ueda T, Yoshikawa H, Takenaka S, Naka N: Establishment of a novel human CIC-DUX_4 sarcoma cell line, Kitra-SRS, with autocrine IGF-1R activation and metastatic potential to the lungs. Sci Rep 9(1): 15812, 2019 年 11 月 1 日

Heng M, Gupta A, Chung PW, Healey JH, Vaynrub M, Rose PS, Houdek MT, Lin PP, Bishop AJ, Hornicek FJ, Chen YL, Lozano-Calderon S, Holt GE, Han I, Biau D, Niu X,

Bernthal NM, Ferguson PC, Wunder JS, Japanese Musculoskeletal Oncology Group (JMOG) (Ueda T, et al), Soft Tissue Osteosarcoma International Collaborative (STOSIC): The role of chemotherapy and radiotherapy in localized extraskeletal osteosarcoma. Eur J Cancer 125(1): 130-141, 2020 年 1 月 16 日

Nakai S, Tamiya H, Imura Y, Nakai T, Yasuda N, Wakamatsu T, Tanaka T, Outani H, Takenaka S, Hamada K, Myoui A, Araki N, Ueda T, Yoshikawa H, Naka N: Eribulin suppresses clear cell sarcoma growth by inhibiting cell proliferation and inducing melanocytic differentiation both directly and via vascular remodeling. Mol Cancer Ther, 2019 年 12 月 3 日[Epub ahead of print]

Kobayashi H, Iwata S, Wakamatsu T, Hayakawa K, Yonemoto T, Wasa J, Oka H, Ueda T, Tanaka S: Efficacy and safety of trabectedin for patients with unresectable and relapsed soft-tissue sarcoma in Japan: A Japanese Musculoskeletal Oncology Group study. Cancer, 2019 年 12 月 11 日[Epub ahead of print]

Katada C, Yokoyama T, Yano T, Oda I, Shimizu Y, Doyama H, Koike T, Takizawa K, Hirao M, Okada H, Yoshii T, Kubota Y, Yamanouchi T, Tsuda T, Omori T, Kobatashi N, Suzuki H, Tanabe S, Hori K, Nakayama N, Kawakubo H, Kakushima N, Matsuo Y, Ishikawa H, Yokoyama A, Muto M. : Association between macrocytosis and metachronous squamouscell carcinoma of the esophagus after endoscopic resection in men with early esophageal squamous cell carcinoma.「Esophagus」, 2019 年 7 月 8 日[Online]

Yamamaoto K, Hirao M, Nishikawa K, Omori T, Yanagimoto Y, Sugimura K, Miyata H, Wada H, Takahashi H, Yasui M, Ohue M, Yano M, Fujitani K, Tsujinaka T. : Sarcopenia Is Associated With Impaired Overall Survival After Gastrectomy for Elderly Gastric Cancer.「Anticancer Research」39：P. 4297-4303 , 2019 年 8 月 15 日

Terashima M, Iwasaki Y, Mizusawa J, Katayama H, Nakamura K, Katai H, Yoshikawa T, Ito Y, Kaji M, Kimura Y, Hirao M, Yamada M, Kurita A, Takagi M, Boku N, Sano T, Sasako M. : Randomized phase III trial of gastrectomy with or without neoadjuvant S-1 plus cisplatin for type 4 or large type 3 gastric cancer, the short-term safety and surgical results: Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG0501).「Gastric Cancer」22(5)：P. 1044-1052 , 2019 年 9 月 15 日

Mitani S, Kadowaki S, Hasegawa H, Wakatsuki T, Hara H, Tajika M, Nishikawa K, Hirao M, Takahari D, Chin K, Muro K. : Systemic chemotherapy for gastric cancer with early recurrence after adjuvant S-1 monotherapy: a multicenter retrospective study.「Int J Clin Oncol」24(10) : P. 1197-1203 , 2019 年 10 月 15 日

Ichihara M, Uemura M, Ikeda M, Miyake M, Kato T, Hamakawa T, Maeda S, Hama N, Nishikawa K, Miyamoto A, Miyazaki M, Hirao M, Sekimoto M. : Safety and Feasibility of Laparoscopic Pelvic Exenteration for Locally Advanced or Recurrent Colorectal Cancer.「Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.」29(5) : P. 389-392 , 2019 年 10 月 15 日

Bessho H, Tanaka S, Ishihara A, Kato S, Toshiyama R, Hama N, Mori K, Mano M, Miyamoto A, Ishida H, Hirao M, Mita E : Hepatocellular carcinoma in an adult patient with congenital absence of the portal vein type II: A case report. 「JGH open」, 2020 年 2 月 10 日

Yokoyama A, Katada C, Yokoyama T, Takizawa K, Yano T, Oda I, Shimizu Y,Nakanishi H, Koike T, Hirao M, Okada H, Yoshii T, Katagiri A, Yamanouchi T, Matsuo Y,Kakubo H, Kobayashi N, Ishikawa H, Muto H : The alcohol use disorders identification test and the risk of metachronous cancer after endoscopic resection of esophageal cancer. 「Carcinogenesis.」, 2020 年 3 月 11 日 [Epub ahead of print]

Nishikawa K, Murotani K, Fujitani K, Inagaki H, Akamaru Y, Tokunaga S, Takagi M, Tamura S, Sugimoto N, Shigematsu T, Yoshikawa T, Ishiguro T, Nakamura M, Hasegawa H, Morita S, Miyashita Y, Tsuburaya A, Sakamoto J, Tsujinaka T : A study of second-line irinotecan plus cisplatin vs. irinotecan alone in platinum-naïve patients with early relapse of gastric cancer refractory to adjuvant S-1 monotherapy: exploratory subgroup analysis of the randomized phase III TRICS trial.「Cancer Chemotherapy and Pharmacology」83(5) : P.867-874 , 2019 年 5 月

Nishikawa K, Koizumi W, Tsuburaya A, Yamanaka T, Morita S, Fujitani K, Akamaru Y, Shimada K, Hosaka H, Nakayama N, Tsujinaka T, Sakamoto J. : Meta-analysis of two randomized phase III trials (TCOG GI-0801 and ECRIN TRICS)of biweekly irinotecan plus cisplatin versus irinotecan alone as second-line treatment for advanced gastric cancer.「Gastric Cancer」23(1) : P. 160-167 , 2020 年 1 月 15 日

Yamada Y, Koizumi W, Nishikawa K, Gotoh M, Fuse N, Sugimoto N, Nishina T, Amagai K, Chin K, Niwa Y, Tsuji A, Imamura H, Tsuda M, Yasui H, Fujii H,

Yamaguchi K, Yasui H, Hironaka S, Shimada K, Hyodo I. : Sex differences in the safety of S-1 plus oxaliplatin and S-1 plus cisplatin for patients with metastatic gastric cancer.「Cancer Science」110(9)：P. 2875-2883 , 2019 年 9 月 15 日

Kimura Y, Nishikawa K, Kishi K, Inoue K, Matsuyama J, Akamaru Y, Tamura S, Kawada J, Kawase T, Kawabata R, Fujiwara Y, Kanno H, Yamada T, Shimokawa T, Imamura H. : Long-term effects of an oral elemental nutritional supplement on post-gastrectomy body weight loss in gastric cancer patients(KSES002).「AGSurg.」：P. 648-656 , 2019 年 9 月 15 日

Endo S, Nishikawa K, Fujitani K, Matsuyama J, Ikenaga M, Yamada T, Tamura S, Sasaki Y. : Is D2 Lymphadenectomy Essential for Cytology-positive Gastric Cancer? A Retrospective Analysis. 「 Anticancer Reserch 」39(11)：P. 6209-6216 , 2019 年 11 月 15 日

Masuda N, Mukai H, Inoue K, Rai Y, Ohno S, Mori Y, Hashigaki S, Muramatsu Y, Umeyama Y, Iwata H, Toi M：Correction to: Neutropenia management with palbociclib in Japanese patients with advanced breast cancer.「Breast Cancer」26(5)：P651、2019 年 9 月

Masuda N, Ohtani S, Takano T, Inoue K, Suzuki E, Nakamura R, Bando H, Ito Y, Ishida K, Yamanaka T, Kuroi K, Yasojima H, Kasai H, Takasuka T, Sakurai T, Kataoka TR, Morita S, Ohno S, Toi M：A randomized, 3-arm, neoadjuvant, phase 2 study comparing docetaxel + carboplatin + trastuzumab + pertuzumab (TCbHP), TCbHP followed by trastuzumab emtansine and pertuzumab (T-DM1+P), and T-DM1+P in HER2-positive primary breast cancer.「Breast Cancer Res Treat」180(1)：P135-146、2020 年 2 月

Im SA, Mukai H, Park IH, Masuda N, Shimizu C, Kim SB, Im YH, Ohtani S, Huang, Bartlett C, Lu DR, Iyer S, Mori Y, Mori A, Gauthier E, Finn RS, Toi M：Palbociclib plus letrozole as first-Line therapy in postmenopausal asian womenwith metastatic breast cancer: Results from the phase III, randomized PALOMA-2study. 「J Glob Oncol」5：P1-19、2019 年 5 月

Iwata H, Masuda N, Kim SB, Inoue K, Rai Y, Fujita T, Chiu J, Ohtani S,Takahashi M, Miyaki T, Lu YS, Xu B, Yap YS, Bustam A, Yao B, Zhang B, Bryce R,Chan A： Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in patients from Asia with early stage HER2-positive breast cancer. 「Future Oncol」5(21)：P2489-2501、2019 年 7 月

Shimomura A, Yonemori K, Yoshida M, Yoshida T, Yasojima H, Masuda N, Aogi K, Takahashi M, Naito Y, Shimizu S, Nakamura R, Hamada A, Michimae H, Hashimoto J, Yamamoto H, Kawachi A, Shimizu C, Fujiwara Y, Tamura K：Gene Alterations in Triple-Negative Breast Cancer Patients in a Phase I/II Study of Eribulin and Olaparib Combination Therapy.「Transl Oncol」12(10)：P1386-1394、2019 年 8 月

Robson ME, Tung N, Conte P, Im SA, Senkus E, Xu B, Masuda N, Delaloge S, Li W, Armstrong A, Wu W, Goessl C, Runswick S, Domchek SM：OlympiAD final overall survival and tolerability results: Olaparib versus chemotherapy treatment of physician's choice in patients with a germline BRCA mutation and HER2-negative metastatic breast cancer.「Ann Oncol」30(4)：P558-566、2019 年 9 月

Sato N, Masuda N, Morimoto T, Ueno T, Kanbayashi C, Kaneko K, Yasojima H, Saji S, Sasano H, Morita S, Ohno S, Toi M：Neoadjuvant exemestane or exemestane plus docetaxel and cyclophosphamide tailored by clinicopathological response to 12 weeks' exemestane exposure in patients with estrogen receptor‐positive breast cancer: A multicenter, open‐label, phase II study.「Cancer Med」8(12)：P5468-5481、2019 年 9 月

Iwamoto T, Niikura N, Ogiya R, Yasojima H, Watanabe KI, Kanbayashi C, Tsuneizumi M, Matsui A, Fujisawa T, Iwasa T, Shien T, Saji S, Masuda N, Iwata H：Distinct gene expression profiles between primary breast cancers and brain metastases from pair-matched samples.「Sci Rep」9(1)：P13343、2019 年 9 月

Sledge GW Jr, Toi M, Neven P, Sohn J, Inoue K, Pivot X, Burdaeva O, Okera M, Masuda N, Kaufman PA, Koh H, Grischke EM, Conte P, Lu Y, Barriga S, Hurt K, Frenzel M, Johnston S, Llombart-Cussac A.：The Effect of Abemaciclib Plus Fulvestrant on Overall Survival in Hormone Receptor-Positive, ERBB2-Negative Breast Cancer That Progressed on Endocrine Therapy-MONARCH 2: A Randomized Clinical Trial.「JAMA Oncol」2019 年 9 月[Epub ahead of print]

Matsui A, Murata Y, Masuda N, Mori K, Takahashi M, Yamashiro K, Aogi K, Maeda S, Itou M, Ozaki S, Kuraoka K, Satou Y, Ichihara S, Tokunaga E, Taguchi K, Watanabe T, Suzuki H, Nagayama A, Nishimura R：Clinical significance of evaluating hormone receptor and HER2 protein using cell block against metastatic breast cancer: a multi-institutional study.「Oncotarget」10(55)：P5680-5689、2019 年 10 月

Robson M, Ruddy K, Im SA, Senkus E, Xu B, Domchek SM, Masuda N, Li W, Tung N,

Armstrong A, Delaloge S, Bannister W, Goessl C, Degboe A, Hettle R, Conte P：Patient-reported outcomes in patients with a germline BRCA mutation and HER2-negative metastatic breast cancer receiving olaparib versus chemotherapy in the OlympiAD trial.「Eur J Cancer」120：P20-30、2019 年 10 月

Kawaguchi H, Masuda N, Nakayama T, Aogi K, Anan K, Ito Y, Ohtani S, Sato N, Saji S, Takano T, Tokunaga E, Nakamura S, Hasegawa Y, Hattori M, Fujisawa T, Morita S, Yamaguchi M, Yamashita H, Yamashita T, Yamamoto Y, Yotsumoto D, Toi M, Ohno S：Factors associated with prolonged overall survival in patients with postmenopausal estrogen receptor-positive advanced breast cancer using real-world data: a follow-up analysis of the JBCRG-C06 Safari study.「Breast Cancer」2019 年 12 月[Epub ahead of print]

Hojo T, Masuda N, Iwamoto T, Niikura N, Anan K, Aogi K, Ohnishi T, Yamauchi C, Yoshida M, Kinoshita T, Masuoka H, Sagara Y, Sakatani T, Kojima Y, Tsuda H, Kumamaru H, Miyata H, Nakamura S：Taxane-based combinations as adjuvant chemotherapy for node-positive ER-positive breast cancer based on 2004-2009 data from the Breast Cancer Registry of the Japanese Breast Cancer Society.「BreastCancer」27(1)：P85-91、2020 年 1 月

Ueno T, Masuda N, Sato N, Ohtani S, Yamamura J, Matsunami N, Kashiwaba M, Takano T, Takahashi M, Kaneko K, Ohno S, Morita S, Toi M：Multicenter study of primary systemic therapy with docetaxel, cyclophosphamide and trastuzumab for HER2-positive operable breast cancer: the JBCRG-10 study.「Jpn J Clin Oncol」50(1)：P3-11、2020 年 1 月

Yamashiro H, Iwata H, Masuda N, Yamamoto N, Nishimura R, Ohtani S, Sato N, Takahashi M, Kamio T, Yamazaki K, Saito T, Kato M, Lee T, Kuroi K, Takano T, Yasuno S, Morita S, Ohno S, Toi M：JBCRG-C01 Collaborative Group. Outcomes of trastuzumab therapy in HER2-positive early breast cancer patients: extended follow-up of JBCRG-cohort study 01.「Breast Cancer.」2020 年 2 月[Epub ahead of print]

Ettl J, Im SA, Ro J, Masuda N, Colleoni M, Schnell P, Bananis E, Lu DR, Cristofanilli M, Rugo HS, Finn RS.：Hematologic adverse events following palbociclib dose reduction in patients with hormone receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: pooled analysis from randomized phase 2 and 3 studies.「Breast Cancer Res」22(1)：P27、2020 年 3 月

A-2

平尾素宏：手術（外科治療）まず、知っておきたいこと「がん情報サービス」P81-83、2019 年 11 月 2 日

平尾素宏：食道・胃「消化器外科　主要疾患の手術と術後ケア」メディカ出版，2019 年 10 月 24 日

A-3

田中希世、宮本敦史、浅岡忠史、前田栄、濱直樹、西川和宏、池田正孝、平尾素宏、関本貢嗣、中森正二：膵管内乳頭粘液性腫瘍に併存した上腸間膜静脈欠損症の1例 「日本消化器外科学会雑誌」52(9) P.521-527、2019年 4月15日

栗山啓子：構造破壊肺にみられる肺癌非典型例「THE LUNG-perspectives」 27(2): P.120-123,メディカルビュー社、2019 年 5 月

白石万紀子，吉龍澄子，上田孝文，角永茂樹：悪性軟部腫瘍切除後の人工真皮を使用した二期的植皮の経験．形成外科 62(8): 902-909, 2019 年 8 月 16 日

佐藤広陸、加藤健志、三宅正和、植村守、平尾素宏、関本貢嗣 ：両側尿管皮膚瘻を有する S 状結腸癌患者に蛍光尿管カテーテルを用いて S 状結腸切除術を行った 1 例「手術」73(9)：P. 1375-1378 、2019 年 8 月 15 日

長江歩、植村守、三宅正和、加藤健志、浜川卓也、濱直樹、西川和宏、宮本敦史、平尾素宏、関本貢嗣 ：当院での直腸癌局所再発の陰圧閉鎖療法「癌と化学療法」46(13)：P. 1951-1953 、2019 年 12 月 15 日

三宅正和、植村守、加藤健志、浜川卓也、前田栄、濱直樹、西川和宏、宮本敦史、宮崎道彦、平尾素宏、石川剛、山田滋、関本貢嗣 ：S 状結腸癌術後多発リンパ節転移に対し重粒子線治療を含む集学的治療を施行した 1 例「癌と化学療法」46(13)：P. 1978-1980 、2019 年 12 月 15 日

浜川卓也、西川和宏、田中英一、長江歩、俊山礼志、三代雅明、藤原綾子、三宅正和、濱直樹、宮本敦史、加藤健志、高見康二、平尾素宏 ：胃癌術後再発に対して緩和的放射線療法+逐次的ニボルマブ療法が奏功した 1 例「癌と化学療法」46(13)：P. 2557-2559 、2019 年 12 月 15 日

加藤伸弥、三宅正和、植村守、加藤健志、藤原綾子、前田栄、浜川卓也、濱直樹、西川和宏、宮崎道彦、宮本敦史、平尾素宏、高見康二、関本貢嗣：横行結腸癌の術後腹膜播種再々発に対して根治切除が可能であった 1 手術例「癌と化学療法」46(13)：P. 2479-2481 、2019 年 12 月 15 日

長田陽子、森清、大谷陽子、萩美里、八十島宏行、眞能正幸、増田慎三：診断に苦慮した乳腺原発性血管肉腫の 1 例「乳癌の臨床」34(6)：P.547-554、2019 年

A-5
増田慎三：ワークショップ　HER3 陽性の手術不能又は再発乳癌に対する U3-1402 の安全性および有効性の検討「第 27 回日本乳癌学会学術総会　記録集」2020 年 1 月

A-6
増田慎三：監修「ベージニオ　コンテンツ」日本イーライリリー株式会社、2019 年 4 月

増田慎三：監修「私の処方箋」日本イーライリリー株式会社、2019 年 6 月

増田慎三：監修「MONARCH3 適正使用冊子」日本イーライリリー株式会社、2019 年 6 月

増田慎三：監修「減量・休薬患者向けリーフレット」ファイザー株式会社、2019 年 8 月

増田慎三：監修「乳癌の診断と治療」富士フィルム富山化学株式会社、2019 年 10 月

増田慎三：監修「テセントリク適正使用ガイド」中外製薬株式会社、2019 年 10 月

増田慎三：監修「M3 コンテンツ＆ベージニオ適正使用冊子」日本イーライリリー株式会社、2020 年 2 月

B-1
Ueda T: Wrap-up and What’s new in high-grade STS @ CTOS 2019 ? 24th Connective Tissue Oncology Society (CTOS) Annual Meeting, Tokyo, Japan, 2019 年 11 月 14 日

Saura C, Oliveira M, Feng YH, Dai MS, Hurvitz SA, Kim SB, Moy B, Delaloge S,

Gradishar WJ, Masuda N, Palacova M, Trudeau ME, Mattson J, Yap YS, Bryce R, Yao B, Bebchuk JD, Keyvanjah K, Brufsky A. Neratinib + capecitabine versus lapatinib + capecitabine in patients with HER2+ metastatic breast cancer previously treated with ≥ 2 HER2-directed regimens: Findings from the multinational, randomized, phase III NALA trial. American Society of Clinical Oncology, Chicago, USA, 2019 年 6 月 4 日

Sledge GW, Toi M, Neven P, Sohn J, Inoue K, Pivot X, Burdaeva O, Okera M, Masuda N, Kaufman PA, Koh H, Grischke E-M, Conte PF, Lu Y, Barriga S, Hurt K., Frenzel M, Johnston S.R.D, Llombart-Cussac A. MONARCH 2: Overall survival of abemaciclib plus fulvestrant in patients with HR1, HER2- advanced breast cancer. European Society for Medical Oncology**,** Barcelona, Spain, 2019 年 9 月 29 日

Toi M, Imoto S, Ishida T, Ito Y, Iwata H, Masuda N, Mukai H, Saji S, Shimizu A, Ikeda T, Haga H, Saeki T, Aogi K, Sugie T, Ueno T, Kinoshita T, Kai Y, Kitada M, Sato Y, Jimbo K, Sato N, Ishiguro H, Takada M, Ohashi Y, Ohno S：Addition of S-1 to endocrine therapy in the post-operative adjuvant treatment of hormone receptor-positive and human epidermal growth factor receptor 2-negative primary breast cancer: A multicenter, open-label, phase 3 randomized trial (POTENT trial). San Antonio Breast Cancer Symposium 2019, San Antonio, USA, 2019 年 12 月 13 日

B-2

Kakunaga S, Takenaka S, Imura Y, Outani H, Hamada K, Naka N, Kudawara I, Araki N, Ueda T, Yoshikawa: Neoadjuvant/adjuvant chemotherapy with doxorubicin, cisplatin, high-dose ifosfamide, and high-dose methotrexate for patients with osteosarcoma of the extremity. 32nd Annual Meeting of the European Musculo Skeletal Oncology Society (EMSOS), Florence, 2019 年 5 月 16 日

Kakunaga S, Imura Y, Takenaka S, Outani H, Hamada K, Naka N, Myoui A, Ueda T, Aoki Y, Yoshikawa: Outcome of extendable prothesis in children with bone sarcoma. 32nd Annual Meeting of the European Musculo Skeletal Oncology Society (EMSOS), Florence, 2019 年 5 月 16 日

Ishihara M, Hattori H, Arai E, Nishida Y, Takada K, Emori M, Kawai A, Ueda T, Endo M, Matsumoto Y, Sasada T, Sato E, Yamada T, Matsumine A, Nagata Y, Harada N, Shiku H, Kageyama S: Phase I/II clinical trial of NY-ESO-1-specific TCR-engineered T-cell transfer combined with a novel T-cell stimulator CHP:NE1 for patients with refractory soft tissue sarcoma.　ASCO 2019 Annual Meeting, Chicago, 2019 年 6 月 1 日

Kakunaga S, Ueda T, Kudawara I: A 41 year-old man with a huge giant cell tumor of right ilium. 4th Japan-Korea Musculoskeletal Oncology Forum, Sapporo, 2019 年 6 月 22 日

Takeuchi A, Yamamoto N, Niu X, Chen WM, Nakamura T, Nathan SS, Ueda T, Iwata S, Kawai A, Kang YK, Asavamongkolkul A, Wang EH, Singh VA, Shirai T, Chung YG, Tsuchiya H: Factor analysis associated with local recurrence and limb function of 105 patients with diffuse-type tenosynovial giant cell tumor: A multinational study of an asian population. 24th Connective Tissue Oncology Society (CTOS) Annual Meeting, Tokyo, Japan, 2019 年 11 月 15 日

Kobayashi H, Iwata S, Wakamatsu T, Hayakawa K, Wasa J, Kakunaga S, Hakozaki M, Yanagawa T, Tsukushi S, Yonemoto T, Tanaka S, Ueda T: Efficay and safety of trabectedin for patients with unresectable and relapsed soft tissue sarcoma in Japan: A Japanese Musculoskeletal Oncology Group (JMOG) study. 24th Connective Tissue Oncology Society (CTOS) Annual Meeting, Tokyo, Japan, 2019 年 11 月 15 日

Kakunaga S, Kudawara I, Ueda T: Inflammatory type undifferentiated pleomorphic sarcoma treated with doxorubicin, ifosfamide and prednisolone. Report of two cases. 24th Connective Tissue Oncology Society (CTOS) Annual Meeting, Tokyo, Japan, 2019 年 11 月 15 日

Hamakawa T, Nishikawa K, Hirao M, Hasegawa H, Maeda S, Uemura M, Miyake M, Hama N, Miyamoto A, Kato T, Sekimoto M. : Clinical outcome of nivolumab treatment for metastatic or recurrent gastric cancer patients in our institute. IGCC2019 , Praque,Czech Republic , 2019 年 5 月 10 日

Kusunoki C, Uemura M, Miyake M, Miyazaki M, Kato T, Ikeda M, Maeda S, Hamakawa T, Hama N, Nishikawa K, Miyamoto A, Hirao M, Sekimoto M. : Reduced port laparoscopic posterior suture rectopexy for full-thickness rectal prolapse. EAES2019 , Sevilla,Spain , 2019 年 6 月 14 日

Nishikawa K, Murotani K, Fujitani K, Inagaki H, Akamaru S, Tokunaga S, Takagi M, Tamura S, Sugimoto N, Shigematsu S, Yoshikawa T, Ishiguro T, Nakamura M, Hasegawa H, Morita S, Miyashita Y, Tsuburaya A, Sakamoto J,Tsujinaka T. : Second-line irinotecan plus cisplatin versus irinotecan alone in patients with early relapse of gastric cancer refractory to adjuvant S-1 monotherapy. IGCC2019 , Praque,Czech Republic , 2019 年 5 月 9 日

Hayashi T, Yoshikawa K, Sakamaki K, Nishikawa K, Fujitani K, Tanabe K, Ito Y, Matsui T, Miki A, Fukunaga T, Nemoto H, Kimura Y, Hirabayashi M. : Subgroup analyses of a randomized two- by-two factorial phase II trial comparing neoadjuvant chemotherapy with 2 and 4 courses of cisplatin /S-1 (CS) and docetaxe l/cisplatin/S-1 (DCS) as neoadjuvant chemotherapy for locally advanced gastric cancer. ESMO Congress2019 , Barcelona,Spain , 2019 年 9 月 26 日

Masuda N, Ohtani S, Nagai S, Takashima S, Yamaguchi M, Tsuneizumi M, Komoike Y, Osako T, Ito Y, Ikeda M, Ishida K, Nakayama T, Takashima T, Asakawa T, Matsumoto S, Shimizu D, Takahashi M : Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer: Results of single arm phase IV COMACHI study. European Society for Medical Oncology, Barcelona, Spain, 2019 年 9 月 29 日

Juric D, Loibl S, Andre F, Mingorance J, Forget F, Levy C, Masuda N, Campone M, Conte PF, Iwata H, Mayer IA, Rugo HS, Wilke C, Ridolfi A, Lteif A, Ciruelos E. Alpelisib (ALP) with fulvestrant (FUL) in patients (pts) with PIK3CA-mutated hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor receptor-2-negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC): Primary or secondary resistance to prior endocrine therapy (ET) in the SOLAR-1 trial. American Society of Clinical Oncology, Chicago, USA, 2019 年 6 月 2 日

Shimomura A, Tamura K, Mizutani T, Shibata T, Hara F, Fujisawa T, Niikura N, Hojo T, Kanbayashi C, Saji S, Masuda N, Sawaki M, Yamamoto N, Nagashima F, Shien T, Iwata H : A phase III study comparing trastuzumab emtansine with trastuzumab, pertuzumab, and docetaxel in elderly patients with advanced stage HER2-positive breast cancer: (JCOG1607 HERB TEA study). American Society of Clinical Oncology, Chicago, USA, 2019 年 6 月 2 日

Hagi M, Kawaguchi H, Masuda N, Saji S, Yamamoto Y, Nakayama T, Aogi K, Anan K, Ito Y, Ohtani S, Sato N, Takano T, Tokunaga E, Nakamura S, Hasegawa Y, Hattori M, Fujisawa T, Yamaguchi M, Yamashita H, Yamashita T, Yotsumoto D, Morita S, Toi M, Ohno S : Outcomes of fulvestrant therapy among Japanese women with ER-positive HER2-positive advanced or metastatic breast cancer: A subgroup analysis of the JBCRG-C06 safari study. San Antonio Breast Cancer Symposium 2019, San Antonio, USA, 2019 年 12 月 13 日

Ozaki Y, Mukohara T, Tsurutani J, Takahashi M, Matsumoto K, Futamura M, Masuda N, Kitano S, Yoshimura K, Minami H, Takano T : A multicenter phase II study evaluating

the efficacy of nivolumab plus paclitaxel plus bevacizumab triple-combination therapy as a first-line treatment in patients with HER2-negative metastatic breast cancer: WJOG9917B NEWBEAT trial. San Antonio Breast Cancer Symposium 2019, San Antonio, USA, 2019 年 12 月 13 日

Masuda J, Tsurutani J, Masuda N, Futamura M, Matsumoto K, Aogi K, Takahashi M, Iwata H, Iwasa T, Mukohara T, Yoshimura K, Ueno T, TakanoT : Phase II study of nivolumab in combination with abemaciclib plus endocrine therapy in patients with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2 negative metastatic breast cancer (WJOG11418B, NEWFLAME trial). San Antonio Breast Cancer Symposium 2019, San Antonio, USA, 2019 年 12 月 13 日

Krop I, Masuda N, Kogawa T, Takahashi S, Yonemori K, Inoue K, Nakayama T, Yamamoto Y, Alvarez R, Toyama T, Osaki A, Takahashi M, O'Shaughnessy J, Sagara Y, Saji S, Kaklamani V, Oh SY, Gradishar W, Haley B, Iwasa T, Traina T, Ueno N, Isakoff S, Ohwada S, Tanaka Y, Mekan S, Onuma H, Sharma O, Iwata H : Phase 1/2 first-in-human study of U3-1402, an anti-human epidermal growth factor receptor 3 (HER3) antibody-drug conjugate, in HER3-expressing advanced/unresectable or metastatic breast cancer, including those with triple negative breast cancer (TNBC) or HER3-low disease. San Antonio Breast Cancer Symposium 2019, San Antonio, USA, 2019 年 12 月 13 日

Saji S, Ohno S, Masuda N, Tsuda H, Akiyama F, Kurosumi M, Shimomura A, Sato N, Takao S, Ohsumi S, Tokuda Y, Inaji H, Watanabe T, Ohashi Y : Pooled analysis of long-term outcome of patients enrolled in two trials comparing the efficacy of oral tegafur-uracil with CMF (N-SAS-BC01 and CUBC trials). San Antonio Breast Cancer Symposium 2019, San Antonio, USA, 2019 年 12 月 13 日

Saji S, Kitada M, Takano T, Takada, Ohtake T, Toyama T, Kikawa Y, Hasegawa Y, Fujisawa T, Kashiwaba M, Ishida T, Nakamura R, Yamamoto, Toh U, Iwata H, Masuda N, Taira N, Morita S,Ohno S, Toi M : A randomized, multicenter, phase II study evaluating the efficacy of interventional maintenance endocrine therapy with bevacizumab following fixed cycles of bevacizumab plus paclitaxel in advanced/metastatic ER-positive HER2-negative breast cancer: JBCRG-M04 BOOSTER trial. San Antonio Breast Cancer Symposium 2019, San Antonio, USA, 2019 年 12 月 13 日

Futamura M, Oba M, Masuda N, Bando H, Yamamoto Y, Kin T, Saeki T, Nagashima T,

Kuwayama T, Toh U, Hirano A, Inokuchi M, Yamagami K, Mizuno Y, Kojima Y, Nakayama T, Yasojima H, Okada M, Ohno S：Meta-analysis of nanoparticle albumin-bound paclitaxel (Nab-PTX) used as a neoadjuvant chemotherapy for operable breast cancer based on individual patient data (JBCRG-S01). San Antonio Breast Cancer Symposium 2019, San Antonio, USA, 2019 年 12 月 13 日

Robson M, Im S-Ah, Senkus E, Xu B, Domchek S, Masuda N, Delaloge S, Li W, Tung N, Armstrong A, Bannister W, Goessl C, Allen A, Conte P：OlympiAD extended follow-up for overall survival and safety: Olaparib versus chemotherapy treatment of physician’s choice in patients with a germline BRCA mutation and HER2-negative metastatic breast cancer. San Antonio Breast Cancer Symposium 2019, San Antonio, USA, 2019 年 12 月 13 日

Hurvitz S, Vahdat L, Harbeck N, Wolff AC, Tolaney SM, Loi S, Masuda N, Dong C, Walker L, Rustia E, Borges V：Randomized, double-blind, phase 3 study of tucatinib or placebo in combination with T-DM1 for subjects with unresectable locally-advanced or metastatic HER2+ breast cancer. San Antonio Breast Cancer Symposium 2019, San Antonio, USA, 2019 年 12 月 13 日

Kobayashi K, Niikura N, Saji S, Iwamoto T, Iwakuma N, Kikawa Y, Masuda N, Watanabe K, Takeshita T, Oba M, Ohno S：Fulvestrant with additional palbociclib in advanced or metastatic hormone receptor-positive HER2-negative breast cancer after progression to fulvestrant monotherapy: JBCRG- M07 (FUTURE trial) . San Antonio Breast Cancer Symposium 2019, San Antonio, USA, 2019 年 12 月 13 日

Neven P, Johnston S, Toi M, Sohn J, Inoue K, Pivot , Burdaeva O, Okera M, Masuda N, Kaufman PA, Koh H, Grischke E-M, Conte13 PF, Lu Y, Haddad N, Hurt K, Cussac AL, W Sledge G：MONARCH 2: Interim analysis of overall survival in patients with poor prognostic factors. San Antonio Breast Cancer Symposium 2019, San Antonio, USA, 2019 年 12 月 13 日

Aogi K, Kawaguchi H, Masuda N, Nakayama T, Anan K, Ito Y, Ohtani S, Sato N, Saji S, Takano T, Tokunaga E, Nakamura S, Hasegawa Y, Hattori M, Fujisawa15 T, Morita S, Yamaguchi M, Yamashita H, Yamashita T, Yamamoto Y, Yotsumoto D, Toi, Ohno S：Factors associated with prolonged post-recurrence survival in patients with postmenopausal estrogen receptor-positive breast cancer taking fulvestrant: A follow-up data of the JBCRG-C06 Safari study factors associated with prolonged post-recurrence survival in patients with postmenopausal estrogen receptor-positive breast cancer taking

fulvestrant: A follow-up data of the JBCRG-C06 Safari study. San Antonio Breast Cancer Symposium 2019, San Antonio, USA, 2019 年 12 月 13 日

Yoshinami T, Nakayama T, Ikeda M, Mizutani M, Yamaguchi M, Komoike Y, Takashima T, Yoshidome K, Tsurutani J, Iwamoto M, Fujisawa F, Yasojima H, Yamamura, Morishima, Aki F, Yamada T, Morita S, Masuda N：Addition of capecitabine to maintenance endocrine therapy after induction therapy with bevacizumab plus paclitaxel in hormone receptor positive and HER2 negative metastatic breast cancer (KBCSG-TR1214). San Antonio Breast Cancer Symposium 2019, San Antonio, USA, 2019 年 12 月 13 日

Iwatani T, Hara F, Iwata H, Shien T, Hojo T, Sagara Y, Masuda N, Takahashi M, Saji S, Fujisawa T, Kondo N, Shimomura A：Estimation of willingness-to-pay for breast cancer treatments through contingent valuation method in Japanese breast cancer patients (JCOG1709A). San Antonio Breast Cancer Symposium 2019, San Antonio, USA, 2019 年 12 月 13 日

Nakayama T, Kawaguchi H, Masuda N, Aogi K, Anan K, Ito Y, Ohtani S, Sato N, Saji S, Takano T, Tokunaga E, Nakamura S, Hasegawa Y, Hattori M, Fujisawa T, Morita S, Yamaguchi M, Yamashita H, Yamashita T, Yamamoto Y, Yotsumoto D, To, Ohno S：Influence of the adjuvant hormonal therapy on hormone sensitivity and survival outcomes in ER+ and HER2−advanced breast cancer: A subgroup analysis of the JBCRG-C06 Safari study. San Antonio Breast Cancer Symposium 2019, San Antonio, USA, 2019 年 12 月 13 日

B-3
栗山啓子：最新の肺癌病期分類。第 45 回肺癌診断会、和歌山市、2019 年 7 月 11 日

Tsuboyama T, Takei O, Okada A, Wada K, Kuriyama K：プレスキャンによる子宮 3D-T2WI の画質不良予測に関する初期検討(Prediction of Nondiagnostic Image Quality of 3D T2-weighted MRI of the Uterus with a Short-time Prescan: a Pilot Study). 第 78 回日本医学放射線学会総会、横浜市、2019 年 4 月 11 日

Honda T, Kuriyama K, Inoue A, Kiso K, Kishimoto K, Tsuboyama T, Higashi M：当院における造影 CT の重篤副作用発症率(Rate of Severe Adverse Drug Reactions to Non-ionic Contrast Media Used During Computed Tomography at Osaka National Hospital).

第 78 回日本医学放射線学会総会、横浜市、2019 年 4 月 11 日
二宮啓輔、本田亨、岸本健太郎、坪山尚寛、井上敦夫、東将浩、栗山啓子：心臓 CT で診断された冠状静脈洞開口部閉鎖の 1 例。第 90 回日本心臓血管放射線研究会、仙台市、2020 年 1 月 25 日

眞能正幸：2019 年度教育セミナー　病理のトリセツ。第 73 回日本食道学会学術集会、福岡、2019 年 6 月 5 日

廣島健三、佐藤之俊、吉田功、柿沼廣邦、長尾俊孝、松林純、三宅真司、中塚伸一、眞能正幸、竹中明美、元井紀子、澁木康雄、南優子、吉澤明彦、羽場礼次、河原邦光：肺癌細胞診の判定基準:新たな肺癌診療の時代に向けて　JSCC-JLCS による新たな判定基準の提案。第 60 回日本臨床細胞学会総会春期大会、東京、2019 年 6 月 9 日

廣島健三、佐藤之俊、吉田功、柿沼廣邦、長尾俊孝、松林純、三宅真司、中塚伸一、眞能正幸、竹中明美、元井紀子、澁木康雄、南優子、吉澤明彦、羽場礼次、河原邦：光新たな肺癌細胞診判定区分の提案。第 60 回日本肺癌学会学術集会、大阪、2019 年 12 月 6 日

上田孝文：骨・軟部肉腫に対する集学的アプローチのさらなる発展．第 52 回日整会骨・軟部腫瘍学術集会，川越，2019 年 7 月 11 日

上田孝文：希少がんにおける医療連携とトータルケア：肉腫（sarcoma）における集学的診療アプローチの推進．第 17 回日本臨床腫瘍学会学術集会，京都，2019 年 7 月 20 日

川井章，上田孝文，荒木信人，石井猛，戸口田淳也，平賀博明，松本誠一：日本サルコーマ治療研究学会（JSTAR）の発足と理念．第 92 回日本整形外科学会学術総会，横浜，2019 年 5 月 10 日

北野元裕，松岡由希子，上田孝文：骨形成不全症の成人患者における整形外科的問題点と治療．第 92 回日本整形外科学会学術総会，横浜，2019 年 5 月 10 日

平尾素宏、永妻佑季子、浜川卓也、西川和宏、西薗博章、谷川清、眞能正幸、関本貢嗣：術前食道癌患者に関する他職種介入による臨床研究の取り組み。第 73 回日本食道学会学術集会 、福岡 、2019 年 6 月 6 日

Uemura M, Miyake M, Kato T, Ikeda M, Miyamoto A, Hirao M, Yamamoto H, Mizushima T, Doki Y.：Lap surgery for locally advanced and recurrent rectal cancer˜TPE and concomitant sacrectomy˜. 第 74 回日本消化器外科学会総会 、東京 、2019 年 7 月 19 日

三宅正和、三代雅明、高橋佑典、宮崎道彦、浜川卓也、濱直樹、西川和宏、宮本敦史、加藤健志、平尾素宏：当院における下部直腸癌側方リンパ節郭清。第 32 回近畿内視鏡外科研究会 、大阪 、2019 年 9 月 21 日

宮本敦史、上平朝子、坪倉美由紀、廣田和之、上地隆史、中倉伊知郎、平尾素宏：カルバペネム耐性腸内細菌科細菌による大規模アウトブレイクの経験。第 32 回日本外科感染症学会総会学術集会 、岐阜 、2019 年 11 月 29 日

西川和宏：胃癌薬物療法における Nivolumab の位置づけ～Attraction22 年データから～。第 119 回日本外科学会定期学術集会ランチョンセミナー 、大阪 、2019 年 4 月 19 日

西川和宏：進行再発胃癌二次化学療法治療戦略。第 74 回日本消化器外科学会総会ランチョンセミナー31 、東京 、2019 年 7 月 19 日

西川和宏：胃癌化学療法の新展開～更なる生存期間延長を目指して～。第 57 回日本癌治療学会学術集会学術セミナー23 、福岡 、2019 年 10 月 25 日

西川和宏、円谷彰、吉川貴己、高橋正純、田邊和照、山口研成、吉野茂文、並川努、青山徹、利野靖、川田純司、宮下由美、森田智視、阪本純一：S-1 補助療法後早期再発胃癌に対する capecitabine＋cisplatin(XP)療法の第 2 相試験。第 57 回日本癌治療学会学術集会 、福岡 、2019 年 10 月 25 日

西川和宏：外科臨床経験を踏まえた免疫チェックポイント阻害剤の治療戦略。第 30 回日本消化器癌発生学会総会ランチョンセミナー 、横浜 、2019 年 11 月 8 日

西川和宏、円谷彰、吉川貴己：進行再発胃癌に対する capecitabine＋cisplatin(XP)療法と S-1＋cisplatin(SP)療法のランダム化比較試験：XParTS-Ⅱ。JDDW2019 KOBE 、神戸 、2019 年 11 月 21 日

西川和宏：新時代の胃癌化学療法治療戦略。第 32 回日本内視鏡外科学会 Educational lecture5 、横浜 、2019 年 12 月 5 日

増田慎三、米盛勧、髙橋俊二、古川孝広、中山貴寛、山本豊、髙橋將人、遠山竜也、佐伯俊昭、岩田広治：HER3 陽性の手術不能又は再発乳癌に対する U3-1402 の安全性
および有効性の検討。第 27 回日本乳癌学会学術総会、東京、2019 年 7 月 11 日

増田慎三：臨床的 Cure を目指した進行再発乳癌に対する集学的治療の展望と課題。第 27 回日本乳癌学会学術総会、東京、2019 年 7 月 13 日

増田慎三、大谷彰一郎、藤澤知巳、柏葉匡寛、遠山竜也、山本豊、平成人、山口拓洋、笹野公伸、岩田広治：閉経後乳癌における術前内分泌療法の意義～ NEOS 試験から得たエビデンス。第 27 回日本乳癌学会学術総会、東京、2019 年 7 月 13 日

増田慎三、向井博文、井上賢一、雷哲明、大野真司、大谷彰一郎、清水千佳子、橋垣学、村松泰明、梅山佳子、岩田広治、戸井雅和：ホルモン陽性進行再発乳癌日本人患者における palbociclib 後の後治療解析（PALOMA-2/-3）。第 57 回日本癌治療学会学術集会、福岡、2019 年 10 月 24 日

重松英朗、藤澤知巳、枝園忠彦、増田慎三、佐治重衡、北條隆、木下貴之、田村研治、新倉直樹、神林知寿子、近藤直人、原文堅、吉村通央、椋本宜学、鹿間直人、高橋侑子、水谷友紀、柴田大朗、福田治彦、岩田広治：薬物療法が著効した HR 陰性 HER2 陽性乳癌に対する非切除療法の有用性に関する単群検証的試験。第 27 回日本乳癌学会学術総会、東京、2019 年 7 月 11 日

伊藤充矢、髙橋將人、増田慎三、永井成勲、高嶋成輝、山口美樹、中上和彦、菰池佳史、大佐古智文：HER2 陽性 MBC に対する一次治療としての pertuzumab＋trastuzumab＋docetaxel の臨床試験（COMACHI 試験）。第 27 回日本乳癌学会学術総会、東京、2019 年 7 月 12 日

内藤陽一、吉野孝之、増田慎三、山下年成、岩田広治：乳がんにおける SCRUM-Japan の新展開。第 27 回日本乳癌学会学術総会、東京、2019 年 7 月 12 日

岩瀬まどか、安藤正志、青儀健二郎、有賀智之、井上賢一、下村昭彦、徳永えり子、増田慎三、山内英子、山下年成、岩田広治：Carboplatin 併用術前化学療法の長期予後の検討。第 27 回日本乳癌学会学術総会、東京、2019 年 7 月 13 日

山本豊、三階貴史、増田慎三、柏葉匡寛、森本卓、阿南敬生、川添輝、奥村恭博、

光山昌珠、田村和夫：Luminal B-like または Triple-negative 乳癌に対する術前 nab-paclitaxel ー FEC の第 II 相試験（KBC-SG1402）。第 27 回日本乳癌学会学術総会、東京、2019 年 7 月 13 日

岩田広治、山下年成、井上賢一、高橋將人、増田慎三、山内照夫、山本豊、高野利実、新倉直樹、中山貴寛、高嶋成輝、松本光史、相良安昭、藤井孝明、服部徹、関口理砂、Celine Wilke : Alpelisib (ALP)+fulvestrant (FUL) in patients from Japan with advanced breast cancer: Subgroup analysis of SOLAR-1 trial。第 17 回日本臨床腫瘍学会、京都、2019 年 7 月 20 日

高橋將人、増田慎三、西村令喜、井上賢一、大野真司、岩田広治、橋垣学、村松泰明、梅山佳子、戸井雅和：ER+ 閉経後進行乳癌患者における palbociclib の国内第 2 相試験: 最新の有効性・安全性成績。第 57 回日本癌治療学会学術集会、福岡、2019 年 10 月 24 日

中山貴寛、増田慎三、吉留克英、金昇晋、高島勉、岩本充彦、三好康雄：臨床研究法施行後、臨床研究グループ(KBCSG-TR) の取り組み。第 57 回日本癌治療学会学術集会、福岡、2019 年 10 月 25 日

B-4
藤原綾子、高見康二、木村剛、安藤性實、宮本智、小河原光正、森清、眞能正幸、井上敦夫、栗山啓子：術後早期に右外耳道を含めた多臓器転移を来たした肺癌肉腫の 1 例。第 60 回日本肺癌学会学術集会、大阪市、2019 年 12 月 6 日

高見康二、藤原綾子、安藤性實、木村剛、宮本智、小河原光正、廣田和之、上地隆史、上平朝子、井上敦夫、栗山啓子、森清、眞能正幸：HIV 感染者に発症した原発性肺癌に対する手術の妥当性に関する検討。第 60 回日本肺癌学会学術集会、大阪市、2019 年 12 月 6 日

檜作彰良、中山良平、児玉良典、眞能正幸、吉岡絵麻、兼松大介、正札智子、金村米：One Class Support Vector Machine(OC-SVM)を用いたグリオーマ病理組織像からの非破壊的遺伝子異常評価法。第 108 回日本病理学会総会、東京、2019 年 5 月 10 日

明里知美、眞能正幸、竹田雅司：腺癌の扁平上皮化生による発生を思わせる胃腺扁平上皮癌の一例。第 108 回日本病理学会総会、東京、2019 年 5 月 11 日

山本佳宣、西川倫子、櫛田早絵子、三村卓也、津田政広、眞能正幸、沖本智昭、西崎朗：ESD を施行し、長期経過を追うことができた食道平滑筋肉腫の 1 例。第 73 回日本食道学会学術集会、福岡、2019 年 6 月 6 日

田口雅子、長友萌、原田和弥、大西浩代、竹中明美、森清、眞能正幸：膵臓 EUS-FNA を契機に診断された肺原発小細胞癌の膵転移の一例。第 58 回日本臨床細胞学会秋期大会、岡山、2019 年 11 月 17 日

濱田健一郎，角永茂樹，王谷英達，竹中聡，上田孝文，吉川秀樹：10 歳以下に生じた四肢原発骨肉腫症例の治療成績．第 132 回中部日本整形外科災害外科学会・学術集会，津，2019 年 4 月 5 日

王谷英達，竹中聡，濱田健一郎，名井陽，角永茂樹，上田孝文，中紀文，荒木信人，吉川秀樹：軟骨芽細胞腫の治療成績．第 92 回日本整形外科学会学術総会，横浜，2019 年 5 月 12 日

王谷英達，竹中聡，濱田健一郎，若松透，伊村慶紀，田中太晶，田宮大也，中紀文，角永茂樹，上田孝文，久田原郁夫，荒木信人，名井陽，吉川秀樹：骨盤・仙骨原発骨巨細胞腫に対する集学的治療．第 52 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会，川越，2019 年 7 月 11 日

王谷英達，竹中聡，濱田健一郎，若松透，伊村慶紀，田中太晶，田宮大也，中紀文，角永茂樹，上田孝文，久田原郁夫，荒木信人，名井陽，吉川秀樹：人工骨を使用し加療した軟骨芽細胞腫の治療成績．第 52 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会，川越，2019 年 7 月 11 日

小林寛，岡敬之，岩田慎太郎，若松透，早川景子，和佐潤志，角永茂樹，箱崎道之，柳川天志，筑紫聡，米本司，田中栄，上田孝文：日本人における軟部肉腫に対するトラベクテジンの有効性と安全性－骨軟部肉腫治療研究会（JMOG）多施設共同研究－．第 52 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会，川越，2019 年 7 月 11 日

角永茂樹，王谷英達，伊村慶紀，田宮大也，田中太晶，竹中聡，濱田健一郎，中紀文，久田原郁夫，上田孝文，吉川秀樹：大腿骨遠位骨腫瘍に対し KMLS 新フィンセメントレスステムを使用後早期に緩みを生じた 6 例について．第 52 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会，川越，2019 年 7 月 12 日

平尾素宏、西川和宏、浜川卓也、永妻佑季子、谷川清、西薗博章、加藤健志、宮本敦史、高見康二、増田慎三、関本貢嗣：他職種介入による臨床研究：「上部消化管悪性疾患患者にたいする術前栄養・運動療法導入が周術期アウトカムに及ぼす効果の調査研究」。第 119 回日本外科学会定期学術集会 、大阪 、2019 年 4 月 18 日

平尾素宏、高見康二、浜川卓也、西川和宏、藤原綾子、加藤健志、宮本敦史、関本貢嗣：食道癌根治切除後の肺転移にたいする切除の検討。第 74 回日本消化器外科学会総会 、東京 、2019 年 7 月 19 日

三宅正和、植村守、池田正孝、加藤健志、宮崎道彦、前田栄、浜川卓也、濱直樹、西川和宏、宮本敦史、平尾素宏、関本貢嗣：当院における局所進行下部直腸癌に対する術前治療+側方リンパ節郭清の治療成績。第 119 回日本外科学会定期学術集会 、大阪 、2019 年 4 月 18 日

浜川卓也、平尾素宏、西川和宏、藤原綾子、前田栄、植村守、三宅正和、濱直樹、宮本敦史、加藤健志、高見康二、関本貢嗣：食道癌患者に対する術前呼吸機能訓練による呼吸機能改善効果の検討。第 119 回日本外科学会定期学術集会 、大阪 、2019 年 4 月 18 日

川端良平、黒川幸典、平尾素宏、今村博司、藤田淳也、竹野淳、山崎誠、森正樹、土岐祐一郎：高齢者胃癌に対する治療戦略－他施設データベースより生存期間や栄養状態に影響を与える因子を考える－。第 119 回日本外科学会定期学術集会 、大阪 、2019 年 4 月 18 日

矢野雅彦、瀧口修司、山本和義、平尾素宏、今村博司、田中晃司、大森健、黒川幸典、山崎誠、森正樹、土岐祐一郎：幽門側胃切除術後の B-I 再建と R-Y 再建の術後 QQL と機能障害に与える影響の検討～多施設共同 RCT～。第 119 回日本外科学会定期学術集会 、大阪 、2019 年 4 月 18 日

加藤伸弥、植村守、三宅正和、浜川卓也、加藤健志、藤原綾子、前田栄、濱直樹、西川和宏、宮本敦史、宮崎道彦、平尾素宏、高見康二、関本貢嗣：左側結腸癌・直腸癌における腹腔鏡下傍大動脈リンパ節郭清の当院における現状。第 119 回日本外科学会定期学術集会 、大阪 、2019 年 4 月 19 日

佐藤広陸、平尾素宏、浜川卓也、西川和宏、眞能正幸、関本貢嗣：腹部食道扁平上皮癌に対する治療戦略 ―術前化学療法の縮小率からの検討。第 73 回日本食道学会学術集会 、福岡 、2019 年 6 月 6 日

浜川卓也、平尾素宏、西川和宏、前田栄、植村守、三宅正和、濱直樹、宮本敦史、加藤健志、関本貢嗣：当院における腹臥位胸腔鏡下食道切除術の安全な導入と短期成績。第 73 回日本食道学会学術集会 、福岡 、2019 年 6 月 7 日

長江歩、浜川卓也、西川和宏、平尾素宏、植村守、三宅正和、濱直樹、宮本敦史、加藤健志、関本貢嗣：食道癌肉腫術後リンパ節再発に対する化学療法中に出現した前頚部皮下転移の 1 切除例。第 73 回日本食道学会学術集会 、福岡 、2019 年 6 月 7 日

吉田英人、藤原綾子、浜川卓也、西川和宏、平尾素宏、高見康二、関本貢嗣、井上敦夫、栗山啓子、森清、眞能正幸：自然気胸の家族歴を有し、Birt-Hogg-Dube 症候群が疑われる一例。第 62 回関西胸部外科学会学術集会 、徳島 、2019 年 6 月 14 日

三宅正和、植村守、加藤健志、浜川卓也、前田栄、濱直樹、西川和宏、宮本敦史、平尾素宏、宮崎道彦、石川剛、山田滋、関本貢嗣：S 状結腸癌術後多発リンパ節転移に対し重粒子線治療を含む集学的治療を施行した 1 例。第 41 回日本癌局所療法研究会 、岡山 、2019 年 6 月 21 日

浜川卓也、西川和宏、平尾素宏、山口歩、前田栄、植村守、三宅正和、濱直樹、宮本敦史、加藤健志、関本貢嗣：胃癌術後再発に対して緩和的放射線療法+逐次的ニボルマブ療法が奏功した 1 例。第 41 回日本癌局所療法研究会 、岡山 、2019 年 6 月 21 日

加藤伸弥、三宅正和、加藤健志、植村守、佐藤広陸、楠誓子、下山遼、山口歩、藤原綾子、前田栄、浜川卓也、濱直樹、西川和宏、宮崎道彦、宮本敦史、平尾素宏、高見康二、関本貢嗣：横行結腸癌の術後腹膜播種再々発に対して根治切除が可能であった 1 手術例。第 41 回日本癌局所療法研究会 、岡山 、2019 年 6 月 21 日

山口歩、植村守、三宅正和、加藤健志、浜川卓也、前田栄、濱直樹、西川和宏、宮本敦史、平尾素宏、関本貢嗣：当院での直腸癌局所再発の陰圧閉鎖療法について。第 41 回日本癌局所療法研究会 、岡山 、2019 年 6 月 21 日

楠誓子、浜川卓也、西川和宏、平尾素宏、前田栄、植村守、三宅正和、濱直樹、宮本敦史、加藤健志、関本貢嗣：臍転移、幽門狭窄、腹膜播種を伴う進行胃癌に対し化学療法後に姑息切除を施行した一例。第 41 回日本癌局所療法研究会 、岡山 、2019 年 6 月 21 日

浜川卓也、西川和宏、楠誓子、俊山礼志、三代雅明、藤原綾子、三宅正和、濱直樹、宮本敦史、加藤健志、高見康二、平尾素宏：胃消化管間質腫瘍に対する腹腔鏡+単孔式胃内手術の併用による安全で確実な胃局所切除術。第 32 回日本小切開・鏡視外科学会 、大阪 、2019 年 6 月 28 日

楠誓子、西川和宏、平尾素宏：経動脈的塞栓術にて救命しえた胃切除後残胃出血の 1 例。第 74 回日本消化器外科学会総会 、東京 、2019 年 7 月 17 日

浜川卓也、西川和宏、平尾素宏、前田栄、植村守、三宅正和、濱直樹、宮本敦史、加藤健志、関本貢嗣：消化器外科手術における先端吸引鉗子の使用経験。第 74 回日本消化器外科学会総会 、東京 、2019 年 7 月 18 日

山口歩、植村守、三宅正和、宮崎道彦、加藤健志、濱直樹、西川和宏、宮本敦史、平尾素宏、関本貢嗣：当院における直腸癌局所再発の NPWT の使用経験。第 74 回日本消化器外科学会総会 、東京 、2019 年 7 月 18 日

三宅正和、植村守、加藤健志、宮崎道彦、浜川卓也、濱直樹、西川和宏、平尾素宏、宮本敦史、関本貢嗣：当院において憩室炎にて手術となった症例の検討。第 74 回日本消化器外科学会総会 、東京 、2019 年 7 月 19 日

加藤伸弥、植村守、三宅正和、加藤健志、池田正孝、西川和宏、宮本敦史、宮崎道彦、平尾素宏、関本貢嗣：直腸癌術後局所再発手術症例(仙骨合併切除例) における静脈血栓塞栓症に関する検討。第 74 回日本消化器外科学会総会 、東京 、2019 年 7 月 19 日

楠誓子、植村守、坪山尚寛、三宅正和、加藤健志、宮崎道彦、浜川卓也、前田栄、濱直樹、西川和宏、宮本敦史、平尾素宏、関本貢嗣：腹腔鏡下左半結腸切除術後の後出血の診断に 3D-CT 血管構築が有用であった一例。第 74 回日本大腸肛門病学会学術集会 、東京 、2019 年 10 月 11 日

佐藤広陸、藤原綾子、植村守、三宅正和、三代雅明、俊山礼志、浜川卓也、濱直樹、西川和宏、宮本敦史、宮崎道彦、加藤健志、平尾素宏、高見康二：成人 Bochdalek 孔ヘルニア根治術後に腸回転異常症による腸閉塞を発症した一例。第 81 回日本臨床外科学会総会 、高知 、2019 年 11 月 14 日

高見康二、佐藤広陸、藤原綾子、平尾素宏：保存的治療で治癒した肺癌術後気管支断端瘻の 1 例。 第 81 回日本臨床外科学会総会 、高知 、2019 年 11 月 15 日

瀬戸寛人、三宅正和、三代雅明、俊山礼志、浜川卓也、濱直樹、西川和宏、宮本敦史、宮崎道彦、加藤健志、平尾素宏：当院において術前に大腸ステント留置をおこなった閉塞性大腸癌 56 例の検討 。 第 81 回日本臨床外科学会総会 、高知 、2019 年 11 月 16 日

宮原智、藤原綾子、俊山礼志、三代雅明、浜川卓也、三宅正和、濱直樹、西川和宏、宮本敦史、加藤健志、平尾素宏、栗山啓子、森清、眞能正幸、高見康二：後縦隔に発生したミュラー管嚢胞の 1 例 。 第 81 回日本臨床外科学会総会 、高知 、2019 年 11 月 16 日

浜川卓也、西川和宏、平尾素宏、前田栄、植村守、三宅正和、濱直樹、宮本敦史、加藤健志、関本貢嗣：術前補助化学療法後に切除を行った No.16 リンパ節転移を有する胃癌の治療成績。JDDW2019 KOBE 、神戸 、2019 年 11 月 22 日

佐藤広陸、三宅正和、三代雅明、俊山礼志、浜川卓也、濱直樹、西川和宏、宮本敦史、加藤健志、平尾素宏：大腸手術における蛍光カテーテル(IRIS)の適応-デバイスの有用性と問題点-。第 32 回日本内視鏡外科学会総会 、横浜 、2019 年 12 月 5 日

楠誓子、浜川卓也、西川和宏、佐藤広陸、加藤伸弥、俊山礼志、三代雅明、三宅正和、濱直樹、宮本敦史、加藤健志、平尾素宏：LECS 困難な胃上部後壁病変 GIST に対し腹腔鏡手術、単孔式胃内手術を併用した 2 例。第 32 回日本内視鏡外科学会総会 、横浜 、2019 年 12 月 5 日

三代雅明、三宅正和、加藤健志、俊山礼志、浜川卓也、濱直樹、西川和宏、宮本敦史、平尾素宏：当科における T4b 結腸癌の治療成績。第 32 回日本内視鏡外科学会総会 、横浜 、2019 年 12 月 5 日

三宅正和、三代雅明、植村守、加藤健志、俊山礼志、浜川卓也、濱直樹、西川和宏、宮本敦史、平尾素宏 ： 当院における再発直腸癌手術に対する TaTME の応用。 第 32 回日本内視鏡外科学会総会 、横浜、2019 年 12 月 6 日

加藤伸弥、浜川卓也、西川和宏、俊山礼志、三代雅明、三宅正和、濱直樹、宮本敦史、加藤健志、平尾素宏：出血を伴う十二指腸巨大 Brunnner 腺過形成に対して腹腔鏡内視鏡合同手術にて切除し得た 1 例。第 32 回日本内視鏡外科学会総会 、横浜 、2019 年 12 月 6 日

浜川卓也、西川和宏、俊山礼志、三代雅明、三宅正和、濱直樹、宮本敦史、加藤健志、平尾素宏：内視鏡外科手術における先端吸引鉗子の使用経験。第 32 回日本内視鏡外科学会総会 、横浜 、2019 年 12 月 7 日

宮本敦史、濱直樹、前田栄、浜川卓也、植村守、三宅正和、西川和宏、宮崎道彦、加藤健志、平尾素宏、関本貢嗣、中森正二：膵癌切除例の術後補助化学療法に対する体組成の影響に関する検討。第 119 回日本外科学会定期学術集会 、大阪 、2019 年 4 月 19 日

宮本敦史、濱直樹、前田栄、植村守、三宅正和、西川和宏、加藤健志、平尾素宏、関本貢嗣、中森正二：膵管癌根治切除後の再発に対する再発巣切除の効果と課題。第 44 回日本外科系連合学会学術集会 、金沢 、2019 年 6 月 21 日

Kato S, Hama N, Maeda S, Miyamoto A.：A Case of Giant Hepatocellular Carcinoma with Congenital Absense of the Portal Vein. 第 31 回日本肝胆膵外科学会学術集会 、高松 、2019 年 6 月 13 日

西川和宏、室谷健太、藤谷和正、稲垣均、赤丸祐介、徳永伸也、高木正和、田村茂行、杉本直俊、重松忠、吉川貴己、石畝亨、中村将人、森田智視、円谷彰、阪本純一、辻仲利政：胃癌術後 S-1 単剤補助療法早期再発例に対する CPT-11+CDDP 併用療法と CPT-11 単独療法の比較―TRICS 試験探索検討―。第 119 回日本外科学会定期学術集会 、大阪 、2019 年 4 月 20 日

西川和宏、浜川卓也、平尾素宏、前田栄、植村守、三宅正和、濱直樹、宮本敦史、加藤健志、関本貢嗣：チーム医療として行った食道癌術前呼吸訓練の効果。第 73 回日本食道学会学術集会 、福岡 、2019 年 6 月 7 日

西川和宏、円谷彰、吉川貴己、高橋正純、田辺和照、吉野茂文、並川努、利野靖、川田純司、坂本純一：S-1 補助療法後早期再発胃癌を対象としたカペシタビン+ シスプラチン(XP) 療法の第 2 相試験:XParTS-I 試験。第 74 回日本消化器外科学会総会 、東京 、2019 年 7 月 18 日

大谷陽子、八十島宏行、水谷麻紀子、萩美里、増田慎三：乳癌脳・髄膜転移に対する全脳照射症例の治療成績。第 27 回日本乳癌学会学術総会、東京、2019 年 7 月 11 日

長田陽子、森清、大谷陽子、萩美里、八十島宏行、水谷麻紀子、眞能正幸、増田慎三：診断に苦慮した原発性乳腺血管肉腫の 1 例。第 27 回日本乳癌学会学術総

会、東京、2019 年 7 月 11 日

水谷麻紀子、増田慎三、八十島宏行、大谷陽子、萩美里、長田陽子：palbociclib の real world ～ 1 年の使用経験から～。第 27 回日本乳癌学会学術総会、東京、2019 年 7 月 11 日

岩本高行、新倉直樹、扇谷りん、八十島宏行、渡邊健一、神林智寿子、常泉道子、松井哲、藤澤知巳、岩朝勤、枝園忠彦、佐治重衡、増田慎三、岩田広治：乳がん原発・脳転移巣の遺伝子発現から探る脳転移機序の検討。第 27 回日本乳癌学会学術総会、東京、2019 年 7 月 11 日

八十島宏行、萩美里、長田陽子、大谷陽子、水谷麻紀子、井上敦夫、森清、眞能正幸、増田慎三：ER（-）HER2（+）,ER（-）HER2（-）cN0 乳癌での術前薬物療法施行例におけるセンチネルリンパ節生検省略の検討。第 27 回日本乳癌学会学術総会、東京、2019 年 7 月 11 日

萩美里、大谷陽子、森清、長田陽子、水谷麻紀子、八十島宏行、井上敦夫、平尾素宏、関本貢嗣、眞能正幸、増田慎三：浸潤性微小乳頭癌の特徴とその治療効果に関する検討。第 27 回日本乳癌学会学術総会、東京、2019 年 7 月 12 日

本田弥生、青儀健二郎、渡邊健一、北田正博、三階貴史、大谷彰一郎、有賀智之、森田智視、増田慎三、戸井雅和、大野真司：HER2 陰性再発乳癌患者の 1 次もしくは 2 次化学療法としてのエリブリンの臨床的有用性に関する検討。第 27 回日本乳癌学会学術総会、東京、2019 年 7 月 13 日

長田陽子、大谷陽子、萩美里、水谷麻紀子、八十島宏行、森清、眞能正幸、久田原郁夫、松本久宣、増田慎三：A Young Case of Neoadjuvant Taxane Monother-apy for Breast Cancer toward pCR-Quadruple Neoplasms, Pairing Uterine Sarcoma。第 17 回日本臨床腫瘍学会、京都、2019 年 7 月 20 日

萩美里、八十島宏行、森清、水谷麻紀子、大谷陽子、平尾素宏、眞能正幸、増田慎三：乳癌化学療法中にイレウス発症し、非閉塞性腸管虚血と肺血栓塞栓症にて急速に全身状態悪化した 1 例。第 81 回日本臨床外科学会総会、兵庫、2019 年 11 月 15 日

B-5
西川和宏：胃癌化学療法について。日本臨床外科学会第 6 回福島県支部学術集会教育講演 、福島 、2019 年 4 月 27 日

西川和宏：進行再発胃癌における二次化学療法の治療戦略を考える。Shizuoka Gastric Cancer Forum 、静岡 、2019 年 5 月 17 日

西川和宏：胃癌の周術期治療について。姫路消化器癌セミナー 、姫路 、2019 年 10 月 8 日

西川和宏：胃癌化学療法について。Gastric Cancer Forum in 香川 、高松 、2019 年 10 月 18 日

西川和宏：胃癌化学療法の治療戦略。Gastric Cancer Forum in Kurashiki 、倉敷 、2019 年 11 月 1 日

西川和宏：進行胃癌に対するロンサーフのエビデンス-TAGS 試験を中心に-。Gastric Cancer Forum in　Osaka-ロンサーフ効能・効果追加記念、大阪 、2019 年 11 月 8 日

西川和宏：胃癌化学療法の最前線。第 471 回八戸外科集談会 、八戸 、2019 年 11 月 12 日

西川和宏：胃癌治療における新たな治療戦略。Gastric Cancer Forum in Hiroshima 、広島 、2019 年 11 月 18 日

西川和宏：治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対する抗悪性腫瘍剤の適正使用を目指して～三次療法以降の新たな選択肢：ロンサーフへの期待。解説動画出演、大阪 、2019 年 11 月 19 日

西川和宏：胃癌化学療法について。Gastric Cancer Conference in IWATE 、盛岡 、2019 年 11 月 22 日

西川和宏：胃癌の最新治療戦略とロンサーフの役割。第 4 回川内地区がん化学療法セミナー 、鹿児島 、2019 年 11 月 26 日

西川和宏：胃癌化学療法の最前線。筑後地区消化器癌研究会 、久留米 、2019 年 11 月 28 日

西川和宏：胃癌の後方ライン治療。第 3 回山陰消化器癌セミナー 、米子 、2019 年 11 月 29 日

西川和宏：胃癌化学療法 Up to date。Fukuoka　Gastric　Cancer Meeting 、福岡 、2019 年 12 月 3 日

西川和宏：胃癌化学療法 Up to date。 第 8 回岡山大学消化器外科フォーラム、岡山、2020 年 1 月 19 日

増田慎三：ＨＲ陽性 HER2 陰性進行再発乳がん治療の新時代～CDK4/6i 登場から 1 年を経て～。第 119 回日本外科学会定期学術集会　ランチョンセミナー15、大阪、2019 年 4 月 19 日

増田慎三：HER2 陰性進行・再発乳がんの治療　UP TO DATE 2019。第 119 回日本外科学会定期学術集会　ランチョンセミナー34、大阪、2019 年 4 月 20 日

増田慎三：HR 陽性 HER2 陰性進行・再発乳癌の治療 UP TO DATE。South Osaka Breast Cancer Symposium、大阪、2019 年 5 月 9 日

増田慎三：未来を拓く　”mBC Vision 2025”。Pfizer　Oncology Symposium BREAST CANCER JOIN2019、東京、2019 年 6 月 8 日

増田慎三：HER2 陽性乳癌周術期治療のベストストラテジーを考える～パージェタの適応拡大によりどう変わるか～。Early Breast Cancer Meeting、石川、2019 年 6 月 15 日

増田慎三:遺伝性乳癌の BRCA 検査タイミングと治療戦略について。The 8th Breast Cancer Rising Star Meeting、大阪、2019 年 6 月 22 日

増田慎三:HR 陽性 HER2 陰性進行再発乳癌の最適な治療ストラテジーを考える。Breast Cancer Meet the Expert in　愛媛、愛媛、2019 年 6 月 29 日

増田慎三：閉経前乳癌における内分泌療法。第 27 回日本乳癌学会学術総会イブニングセミナー、東京、2019 年 7 月 12 日

増田慎三：進行・再発 HER2 陽性乳がん治療の最新動向。北多摩 Breast Cancer Seminar、東京、2019 年 7 月 17 日

増田慎三：HR 陽性 HER2 陰性進行再発乳がん治療の新時代。静岡 Breast Cancer Meeting、静岡、2019 年 7 月 26 日

増田慎三：HR 陽性 HER2 陰性進行再発乳がんの最適治療ストラテジーを考える～CDK4/6 阻害剤を中心に～。第 34 回日本臨床腫瘍学会　教育セミナー、横浜、2019 年 8 月 3 日

増田慎三：HR 陽性 HER2 陰性 進行再発乳癌の最適治療ストラテジーを考える～CDK4/6 阻害剤を中心に～。奈良県乳癌講演会、大阪、2019 年 8 月 30 日

増田慎三：HR 陽性 HER2 陰性 進行再発乳癌の最適治療ストラテジーを考える～CDK4/6 阻害剤を中心に～。Breast Cancer Seminar in Yonago、鳥取、2019 年 9 月 3 日

増田慎三: HR 陽性 HER2 陰性進行再発乳がん治療の新時代。ファイザーインターネットシンポジウム　JOIN 2019、名古屋、2019 年 9 月 5 日

増田慎三: ER+HER2-ABC の治療成績向上を目指して。Breast Cancer Symposium、東京、2019 年 9 月 21 日

増田慎三:HR 陽性 HER2 陰性進行再発乳がん治療の新時代。福 Pfizer Breast Cancer Symposium in Fukuoka 2019、福岡、2019 年 10 月 4 日

増田慎三：ER 陽性乳がん治療をめぐる最新の話題。川越乳癌カンファランス、埼玉、2019 年 10 月 5 日

増田慎三：HR 陽性 HER2 陰性進行再発乳がん薬物療法の最新情報～ベージニオの最新知見を踏まえて～。Lilly Breast Cancer Web Conference、大阪、2019 年 10 月 16 日

増田慎三：トリプルネガティブ乳がんの最新治療。Triple Negative Breast Cancer Conferene in NAGASAKI、長崎、2019 年 10 月 31 日

増田慎三：BRCAK 検査の更なる普及のために。Astrazeneca Breast Cancer Symposium 2019、東京、2019 年 11 月 2 日

増田慎三：乳癌臨床研究の責任医師を務めてきて。第 2 回　乳癌 Educational Seminar、大阪、2019 年 11 月 3 日

増田慎三：HR 陽性 HER2 陰性 進行再発乳がん薬物療法の最新情報～ベージニオの最新知見を踏まえて～。Lilly Breast Cancer Seminar in Osaka、大阪、2019 年 11

月 6 日

増田慎三：BRCA 陽性乳癌の治療。Breast Cancer Seminar in Gihu、岐阜、2019 年 11 月 7 日

増田慎三：HER2 陰性進行・再発乳がんに対する治療戦略。南東京 Breast Cancer Symposium、東京、2019 年 11 月 8 日

増田慎三：HER2 陰性 MBC におけるベストストラテジーを考える～テセントリクの適応によりどう変わるか～。第 29 回 日本乳癌検診学会学術総会、福井、2019 年 11 月 9 日

増田慎三：HER2 陰性 MBC におけるベストストラテジーを考える～テセントリクの適応によりどう変わるか～。Chugai Breaast Cancer Symposium in 中越、新潟、2019 年 11 月 20 日

増田慎三：HER2 陰性 MBC におけるベストストラテジーを考える～テセントリクの適応によりどう変わるか～。Breast Cancer Forum in NARA、奈良、2019 年 11 月 23 日

増田慎三：HER2 陰性 MBC におけるベストストラテジーを考える～テセントリクの適応によりどう変わるか～。第 23 回文京乳腺研究会、東京、2019 年 11 月 28 日

増田慎三：HR 陽性 HER2 陰性進行再発乳癌薬物療法の最新情報～ベージニオの最新知見から～。宮崎乳癌講演会、宮崎、2019 年 12 月 2 日

増田慎三：HER2 陰性 MBC におけるベストストラテジーを考える～テセントリクの適応によりどう変わるか～。Breast Cancer Seminar in Akita、秋田、2019 年 12 月 3 日

増田慎三：HER2 陰性 MBC におけるベストストラテジーを考える～テセントリクの適応によりどう変わるか～。Breast Cancer Consensus Meeting、福岡、2019 年 12 月 4 日

増田慎三：HER2 陰性 MBC におけるベストストラテジーを考える～テセントリクの適応によりどう変わるか～。紀の川リバーサイド乳腺カンファレンス、和歌山、2019 年 12 月 21 日

増田慎三 : HER2 陰性 MBC におけるベストストラテジーを考える～テセントリクの適応によりどう変わるか～。Breast Cancer Symposium in Kamogawa、千葉、2019 年 12 月 26 日

増田慎三 : HR 陽性 HER2 陰性進行再発乳がん治療の新時代。Breast Cancer Expert Meeting、大阪、2020 年 1 月 29 日

増田慎三 : 専門医に聞く～CDK4/6 阻害剤の上手な使い方～。Pfizer Internet Symposium JOIN、東京、2020 年 1 月 30 日

増田慎三 : 専門医に聞く～CDK4/6 阻害剤の上手な使い方～。Pfizer Internet Symposium JOIN 2020、東京、2020 年 1 月 31 日

増田慎三 : イブランスの上手な使い方の適正使用について。郡山乳癌治療学術講演会～イブランス発売 2 周年講演会～、福島、2020 年 2 月 1 日

増田慎三 : Impassion130 試験 : 日本人解析集団。Chugai Breast Cancer Symposium 2020～Cancer immunotherapy in TNBC～、東京、2020 年 2 月 8 日

増田慎三 : HR 陽性 HER2 陰性進行再発乳がん治療の新時代～CDK4/6 阻害剤をどう使うか～。北名古屋 ABC Seminar、名古屋、2020 年 2 月 14 日

増田慎三 : HR 陽性 HER2 陰性進行再発乳がんの治療最適化をめざして～CDK4/6 阻害剤の役割～。第 26 回日本乳腺疾患研究会、福岡、2020 年 2 月 22 日

八十島宏行、萩美里、長田陽子、大谷陽子、水谷麻紀子、井上敦夫、森清、眞能正幸、増田慎三 : HER2 陽性、Triple Negative 乳癌の術前化学療法施行例におけるセンチネルリンパ節生検省略の可能性についての検討。第 21 回　SNNS 研究会学術集会、宮城、2019 年 10 月 19 日

萩美里、大谷陽子、長田陽子、八十島宏行、水谷麻紀子、平尾素宏、森清、眞能正幸、増田慎三 : BRCA 検査の現状とオラパリブ使用経験。第 17 回日本乳癌学会近畿地方会、兵庫、2019 年 12 月 7 日

八十島宏行、水谷麻紀子、大谷陽子、萩美里、長田陽子、眞能正幸、森清、井上敦夫、増田慎三 : 乳癌術後肝転移肺転移に対する palbociclib 治療後に abemaciclib と既治療の fulvestrant の併用により奏効した 1 例。第 17 回日本乳癌学会近畿地方会、兵庫、2019 年 12 月 7 日

大谷陽子、水谷麻紀子、八十島宏行、萩美里、森清、増田慎三：ペムブロリズマブが奏効したアテゾリズマブ既治療の転移性乳癌：症例報告。第 17 回日本乳癌学会近畿地方会、兵庫、2019 年 12 月 7 日

B-6
楠誓子、西川和宏、浜川卓也、俊山礼志、三代雅明、高橋佑典、三宅正和、濱直樹、宮本敦史、加藤健志、平尾素宏：経動脈的塞栓術にて救命しえた胃切除後残胃出血の 1 例。第 631 回大阪外科集談会 、大阪 、2019 年 9 月 14 日

B-7
増田慎三：アドバイザリー会議参加。Breast Cancer Advisory Board Meeting_RWE、大阪、2020 年 6 月 3 日

増田慎三：アドバイザリー会議参加。Advisory Borad on Breast Cancer in Chicago、Chicago、USA、2020 年 6 月 3 日

増田慎三：乳癌領域アドバイザリー会議。乳癌領域アドバイザリー会議、東京、2019 年 6 月 14 日

増田慎三：アドバイザリー会議参加。Eribulin Advisory Board Meeting、東京、2019 年 7 月 27 日

増田慎三：アドバイザリー会議参加。HER2 Breast Cancer Advisory Board Mtg、2019 年 8 月 17 日

増田慎三：ベージニオ　マーケティング戦略。第 1 回 Marketing Advisory Board、2019 年 10 月 6 日

増田慎三：アドバイザリー会議参加。イブランスアドバイザリーボードミーティング、2019 年 11 月 7 日

増田慎三：アドバイザリー会議参加。HER2 陽性乳癌　治療戦略に関するアドバイザリーボード、2020 年 3 月 13 日

B-8
平尾素宏：食道・胃。消化器外科　主要疾患の手術と術後ケア 、東京 、2019 年 11 月 2 日

平尾素宏：食道・胃。消化器外科　主要疾患の手術と術後ケア 、大阪 、2020 年 2 月 1 日

西川和宏：TMN 分類、癌取扱い規約。第 12 回日本癌治学会データマネージャー教育集会 、東京 、2019 年 8 月 18 日

西川和宏：胃癌化学療法の最前線。TAIHO Web Lecture on Gastric Cancer 、大阪 、2019 年 9 月 21 日

西川和宏：ニボルマブの最適な治療戦略～殺細胞性薬剤のドラッグホリデー～。オプジーボワンポイント WEB レクチャー、大阪、2020 年 3 月 16 日

西川和宏：ニボルマブの最適な治療戦略～殺細胞性薬剤のドラッグホリデー～。オプジーボワンポイント WEB レクチャー、大阪、2020 年 3 月 27 日

B-9
増田慎三：乳癌診療に関するリーフレット　出演。2019 年 5 月 23 日

増田慎三：フルベストラント　動画コンテンツ作成　撮影　2019 年 7 月 25 日

増田慎三：ええなぁカラダ相談室。MBS ラジオ「上泉雄一のええなぁ」ラジオ出演、2019 年 9 月 4 日

高度医療技術開発室

室長　是恒之宏
室員　安部晴彦

近年における医療を取り巻く情報処理や画像処理の技術革新により、診断、治療における医用画像診断装置の利用範囲は拡大しており、著しいイノベーションを引き起こしている。医用画像診断装置の技術開発により低侵襲化、従来視覚化困難であった部位や現象の画像化が可能になりつつあり、そこから新たな治療が生まれる可能性がある。これらの技術開発には医工連携すなわち病院、大学、企業との連携体制の構築が必要であるが、米国における産学連携の仕組みや組織と比較すると本邦ではまだまだ発展の余地が多いと言える。病院における医療現場のニーズを企業が保有している技術開発力や大学の基礎医学研究能力に結び付けながら、常に新しい高度医療技術の開発に取り組んでゆくことが、病院に付属する本研究室の最も重要な役割である。

平成 24 年度より循環器系研究室員を配置し、医用画像診断装置の技術開発を大阪大学大学院医学系研究科保健学専攻機能診断科学講座とともに推進した。

平成 27 年度より、院内臨床症例（特に心房細動症例、大動脈弁狭窄症症例）の心臓超音波画像解析も並行して推進した。

平成 29 年度は、院内臨床症例で僧帽弁輪石灰化、大動脈弁石灰化を CT 画像から解析し、心臓超音波画像と組み合わせて解析することによって、冠動脈石灰化のリスク層別化が可能であること。また心エコー検査と生体インピーダンス分析を併用することによって心不全患者の再入院リスク層別化が可能であることを報告した。（AHA2017、ACC2018）

平成 30 年度は、昨年の CT 画像検査、心エコー検査に関する研究を進め、それぞれ報告を行った。（AHA2018）この研究が、心エコー図学会に認められ海外発表優秀論文賞を受賞した。

平成 31 年度は、大阪大学大学院医学系研究科循環器内科学において他施設で実施している心不全レジストリ登録を行っているデータから、心エコーによるうっ血の指標をスコア化し、層別化することによって心不全患者の予後を予測することを報告した。（AHA2019）

【2019 年度 研究業績発表】

A-0

Shinouchi K, Ueda Y, Kato T, Nishida H, Ozaki T, Kosugi S, Iida Y, Toriyama C, Ohashi T , Nakamura M, Fukushima T, Horiuchi K, Mishima T, Abe H, Awata M, Date M, Uematsu M , Koretsune Y: Relation of Chronic Total Occlusion to In-Hospital Mortality in the Patients With Sudden Cardiac Arrest Due to Acute Coronary Syndrome.「The American Journal of Cardiology」123(12):1915-1920, 2019 年 6 月 15 日

Seo M, Yamada T, Tamaki S, Hikoso S, Yasumura Y, Higuchi Y, Nakagawa Y, Uematsu M, Abe H, Fuji H,

Mano T, Nakatani D, Fukunami M, Sakata U. Prognostic Significance of Serum Cholinesterase Level in Patients With Acute Decompensated Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Insights From the PURSUIT-HFpEF Registry. J Am Heart Assoc 2020;9:e014100. 2020 年 1 月 7 日

A-2

安部晴彦、是恒之宏： XX 心不全の合併症-病態・治療- 1． 不整脈(1)心房細動 3)抗凝固療法「日本臨牀第 77 巻増刊号２ 心不全（第２版）下-最新の基礎・臨床研究の進歩-」、日本臨牀社 、2019:103-111、 2019 年 5 月 31 日

安部晴彦、是恒之宏： 21 循環器疾患における抗血小板・抗凝固療法 「改訂第 9 版 内科学書 vol. 3 循環器疾患 腎・尿路疾患」、中山書店 、2019:368-372、2019 年 8 月 30 日

安部晴彦、是恒之宏： 第 14 章薬剤開発の最新情報 2.抗凝固薬 「先端医療シリーズ 50 循環器疾患の最新治療」、p235-239、先端医療技術研究所 永井良三、澤芳樹、小川久雄編集主幹、2019 年 9 月 28 日

安部晴彦、是恒之宏： 6 循環器疾患 同種薬の特徴と使い分け-抗血栓薬（経口抗凝固薬、抗血小板薬） 「今日の治療指針 2020 年版」、p344-345 医学書院 福井次矢、高木誠、小室一成総編集、2020 年 1 月 1 日

安部晴彦、上松正朗： 第Ⅳ章 E 心不全合併陳旧性心筋梗塞患者、F 心筋バイアビリティの評価 「実践に活きる臨床心エコー図法」 p287-294 南江堂 伊藤浩、渡辺弘之編集、2020 年 3 月 25 日

A-4

飯田吉則、安部晴彦、相木佐代、家原卓史、上田泰大、松村未紀子、佐々木駿、中村雅之、大橋拓也、鳥山智恵子、高安幸太郎、尾﨑立尚、小杉隼平、篠内和也、三嶋 剛、伊達基郎、上田恭敬、上松正朗、是恒之宏： 緩和ケアの進め方に苦慮した心不全の一例。Osaka Heart Club 43(9): 6-11、2020 年 2 月 14 日

B-2

Toriyama C, Abe H ,Nishida H, Nakamura M, Ohashi T, Iida Y, Kosugi S, Ozaki T, Shinouchi K, Mishima T, Date M, Ueda Y, Uematsu M, Koretsune Y: A novel method of correcting the left ventricular stroke volume by Doppler echocardiography: comparison with multidetector computed tomography. ESC Asia、

シンガポール、 2019 年 11 月 9 日

Kosugi S, Shinouchi K, Abe H, Mishima T, Ozaki T, Takayasu K, Iida Y, Ohashi T, Toriyama C, Nakamura M, Date M, Ueda Y, Uematsu M, Koretsune Y: Clinical and Angiographic Features of Out-of-hospital Cardiac Arrest in Patients With Acute Myocardial Infarction. AHA2019 、Philadelphia、2019 年 11 月 17 日

Abe H, Kosugi S, Shinouchi K, Mishima T, Date M, Ueda Y, Korestune Y: Prognostic Impact of Echocardiographically Evaluated Congestion in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. AHA2019、Philadelphia、2019 年 11 月 17 日

Iida Y, Abe H, Nakamura M, Ohashi T, Toriyama C, Takayasu K, Ozaki T, Kosugi S, Shinouchi K, Mishima T, Date M, Ueda Y, Uematsu M, Koretsune Y: Prognostic impact of fractional excretion of urea and urine osmolality in patients with acute decompensated heart failure. ACC2020、Chicago、2020 年 3 月 29 日

Nakamura M, Abe H, Iida Y, Toriyama C, Ohashi T, Takayasu K, Ozaki T, Kosugi S, Shinouchi K, Mishima T, Date M, Ueda Y, Uematsu M, **Koretsune Y:** Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion Cannot Predict the Outcome of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Sinus Rhythm. ACC2020、Chicago、2020 年 3 月 30 日

B-3

篠内和也、上田恭敬、中村雅之、飯田吉則、大橋拓也、鳥山智恵子、尾﨑立尚、小杉隼平、三嶋 剛、安部晴彦、伊達基郎、上松正朗、是恒之宏: 急性心筋梗塞による心停止患者の治療。第 67 回日本心臓病学会学術集会、名古屋市、 2019 年 9 月 15 日

篠内和也、上田恭敬、中村雅之、飯田吉則、大橋拓也、鳥山智恵子、尾崎立尚、髙安幸太郎、小杉隼平、三嶋 剛、安部晴彦、伊達基郎、上松正朗、是恒之宏: CTO を含む 3 枝病変の重症 AS 患者に PCI＋TAVI を施行した一例。第 33 回日本冠疾患学会学術集会、岡山市、2019 年 12 月 14 日

B-4

飯田吉則、安部晴彦、加藤大志、中村雅之、福島貴嗣、堀内恒平、大橋拓也、鳥山智恵子、小杉隼平、尾﨑立尚、西田博毅、篠内和也、三嶋 剛、粟田政樹、伊達基郎、上田恭敬、上松正朗、是恒之宏：臥位エルゴ負荷により三尖弁逆流が軽度から重度へ増悪した心不全合併不整

脈原性右室心筋症の一例。日本心エコー図学会第 30 回学術集会、松本市、2019 年 5 月 11 日

鳥山智恵子、安部晴彦、福島貴嗣、堀内恒平、中村雅之、飯田吉則、大橋拓也、尾﨑立尚、小杉隼平、西田博毅、加藤大志、篠内和也、三嶋 剛、粟田政樹、伊達基郎、上田恭敬、上松正朗、是恒之宏：安定した血行動態の急性心筋梗塞における心エコー検査で診断した心室中隔穿孔の一例。日本心エコー図学会第 30 回学術集会、松本市、2019 年 5 月 11 日

飯田吉則、安部晴彦、中村雅之、鳥山智恵子、西田博毅、加藤大志、篠内和也、上田恭敬、上松正朗、是恒之宏：心房性機能性僧帽弁閉鎖不全症が形成されていく過程を年単位で追跡しえた 1 例。日本超音波医学会第 92 回学術集会、東京、2019 年 5 月 25 日

鳥山智恵子、安部晴彦、中村雅之、飯田吉則、西田博毅、加藤大志、篠内和也、上田恭敬、上松正朗、是恒之宏：パルスドプラ法による左室流出路時間速度積分は 1 回心拍出量を正確に反映するか？。日本超音波医学会第 92 回学術集会、東京、2019 年 5 月 25 日

中村雅之、安部晴彦、飯田吉則、鳥山智恵子、西田博毅、加藤大志、篠内和也、上田恭敬、上松正朗、是恒之宏：収縮の保たれた心不全患者における左室と右室の長軸方向収縮能が予後に与える影響。日本超音波医学会第 92 回学術集会、東京、2019 年 5 月 26 日

小杉隼平、安部晴彦、三嶋 剛、篠内和也、尾﨑立尚、髙安幸太郎、飯田吉則、大橋拓也、鳥山智恵子、中村雅之、上田泰大、佐々木駿、松村未紀子、家原卓史、伊達基郎、上松正朗、是恒之宏、上田恭敬：急性心筋梗塞患者と安定狭心症患者における血栓形成態の比較。第 39 回心筋梗塞研究会、東京、2019 年 7 月 6 日

加藤大志、安部晴彦、飯田吉則、堀内恒平、福島貴嗣、中村雅之、大橋拓也、鳥山智恵子、小杉隼平、尾﨑立尚、西田博毅、篠内和也、三嶋 剛、粟田政樹、伊達基郎、上田恭敬、上松正朗、是恒之宏：心血管疾患患者において心肺運動負荷中の呼気終末二酸化炭素濃度の変遷に影響を与える因子の検討。第 25 回日本心臓リハビリテーション学会学術集会、大阪市、2019 年 7 月 13 日

飯田吉則、安部晴彦、加藤大志、中村雅之、大橋拓也、鳥山智恵子、尾﨑立尚、小杉隼平、西田博毅、篠内和也、三嶋 剛、粟田政樹、伊達基郎、上田恭敬、上松正朗、是恒之宏：高強度インターバルトレーニングが運動耐容能の改善に有用であった心臓外科術後の 1 症例。第 25 回日本心臓リハビリテーション学会、大阪市、2019 年 7 月 14 日

中村雅之 、安部晴彦、飯田吉則、鳥山智恵子、大橋拓也、尾﨑立尚、小杉隼平、篠内和也、三嶋剛、伊達基郎、上田恭敬、上松正朗、是恒之宏： 右心カテーテル検査時の輸血負荷により肺高血圧症を診断し得た一例。第 67 回日本心臓病学会学術集会、名古屋市、2019 年 9 月 14 日

小杉隼平、安部晴彦、 三嶋剛、篠内和也、尾﨑立尚、髙安幸太郎、飯田吉則、大橋拓也、鳥山智恵子、中村雅之、伊達基郎、上田恭敬、上松正朗、是恒之宏 : 急性心筋梗塞患者と安定狭心症患者における血栓形成能の比較検討。日本心血管インターベンション治療学会 CVIT2019、名古屋市、2019 年 9 月 21 日

B-6

飯田吉則、 安部晴彦、中村雅之、大橋拓也、篠内和也、三嶋剛、上田恭敬、上松正朗、是恒之宏:心不全増悪を繰り返す慢性腎臓病と機能性僧帽弁逆流を合併した虚血性心筋症の 1 例。第 2 回中之島循環器カンファレンス、 大阪市、2019 年 4 月 19 日

家原卓史、飯田吉則、安部晴彦、中村雅之、鳥山智恵子、三島 剛、伊達基郎、上田恭敬、上松正朗、是恒之宏：硝酸薬が効かずカルペリチドが奏功した急性心不全・腎不全の 1 例.。第 225 回日本内科学会近畿地方会、 大阪市、2019 年 9 月 21 日

家原卓史、飯田吉則、安部晴彦、中村雅之、鳥山智恵子、小杉隼平、篠内和也、上田恭敬、上松正朗、是恒之宏：透析により速やかに改善した重度機能性僧帽弁逆流の 1 例。日本超音波医学会第 46 回関西地方会、大阪市、2019 年 10 月 26 日

松村未紀子、安部晴彦、小杉隼平、 尾﨑立尚、篠内和也、三嶋剛、伊達基郎、上田恭敬、上松正朗、是恒之宏：偏位性僧帽弁逆流性 MR と病歴から感染性心内膜炎を疑い確定診断し得た症例。第 128 回日本循環器学会近畿地方会、大阪市、2019 年 11 月 30 日

尾﨑立尚、 三嶋剛、家原卓史、上田泰大、松村未紀子、佐々木駿、中村雅之、大橋拓也、鳥山智恵子、飯田吉則、髙安幸太郎、小杉隼平、篠内和也、安部晴彦、伊達基郎、上田恭敬、上松正朗、是恒之宏 : 意識障害にて搬送され右室・肺動脈等に多発静脈内ガス像を認めた一例。第 128 回日本循環器学会近畿地方会、大阪市、2019 年 11 月 30 日

中村雅之、安部晴彦、家原卓史、上田泰大、松村未紀子、佐々木駿、大橋拓也、鳥山智恵子、飯田吉則、髙安幸太郎、尾﨑立尚、小杉隼平、篠内和也、三嶋剛、伊達基郎、上田恭敬、上

松正朗、是恒之宏：血栓性血小板減少性紫斑病に合併した深部静脈血栓症にリバーロキサバン強化療法が著効した一例。第 128 回日本循環器学会近畿地方会、大阪市、2019 年 11 月 30 日

篠内和也、上田恭敬、家原卓史、上田泰大、佐々木駿、松村未紀子、中村雅之、飯田吉則、大橋拓也、鳥山智恵子、尾﨑立尚、髙安幸太郎、小杉隼平、三嶋 剛、安部晴彦、伊達基郎、上松正朗、是恒之宏：虚血性僧帽弁閉鎖不全症に対して回旋枝の PCI が有効であった一例。第 128 回日本循環器学会近畿地方会、大阪市、2019 年 11 月 30 日

佐々木駿、鳥山智恵子、安部晴彦、中村雅之、大橋拓也、飯田吉則、髙安幸太郎、尾﨑立尚、小杉隼平、篠内和也、三嶋 剛、伊達基郎、上田恭敬、上松正朗、是恒之宏：心室細動からの蘇生に難渋した Fontan 術後・右胸心成人患者の一例。第 128 回日本循環器学会近畿地方会、大阪市、2019 年 11 月 30 日

家原卓史、飯田吉則、安部晴彦、上田泰大、松村未紀子、佐々木駿、中村雅之、大橋拓也、鳥山智恵子、髙安幸太郎、尾﨑立尚、小杉隼平、篠内和也、三嶋 剛、伊達基郎、上田恭敬、上松正朗、是恒之宏：心房細動アブレーション治療後に心機能が改善した心不全の 1 例。第 128 回日本循環器学会近畿地方会、大阪市、2019 年 11 月 30 日

小杉隼平、安部晴彦、三嶋 剛、篠内和也、尾崎立尚、髙安幸太郎、飯田吉則、大橋拓也、鳥山智恵子、中村雅之、上田泰大、佐々木駿、松村未紀子、家原卓史、伊達基郎、上田恭敬、上松正朗、是恒之宏：薬剤コーテッドステントと第 2 世代薬剤溶出性ステント留置 1 年後の血管内視鏡所見の比較。第 128 回日本循環器学会近畿地方会、大阪市、2019 年 11 月 30 日

上田泰大、篠内和也、小杉隼平、家原卓史、松村未紀子、佐々木駿、中村雅之、大橋拓也、鳥山智恵子、飯田吉則、髙安幸太郎、尾﨑立尚、三嶋 剛、安部晴彦、伊達基郎、上松正朗、上田恭敬、是恒之宏：HIV 感染症患者の冠動脈および大動脈に Lipid rich plaque を認めた一例。第 128 回日本循環器学会近畿地方会、大阪市、2019 年 11 月 30 日

飯田吉則、安部晴彦、家原卓史、上田泰大、松村未紀子、佐々木駿、中村雅之、大橋拓也、鳥山智恵子、髙安幸太郎、尾﨑立尚、小杉隼平、篠内和也、三嶋 剛、伊達基郎、上田恭敬、上松正朗、是恒之宏：臥位エルゴ負荷により三尖弁に離開が生じ三尖弁逆流が増悪した心不全合併不整脈原性右室心筋症の一例。第 128 回日本循環器学会近畿地方会、大阪市、2019 年 11 月 30 日

國分祐樹、佐々木駿、鳥山智恵子、安部晴彦、中村雅之、大橋拓也、飯田吉則、髙安幸太郎、尾﨑立尚、小杉隼平、篠内和也、三嶋剛、伊達基郎、上田恭敬、上松正朗、是恒之宏：高血圧緊急症の原因として褐色細胞腫とクッシング症候群の合併が疑われた片側副腎腫瘍の一例。第 128 回日本循環器学会近畿地方会、大阪市、2019 年 11 月 30 日

髙安幸太郎、篠内和也、伊達基郎、家原卓史、上田泰大、松村未紀子、佐々木駿、中村雅之、大橋拓也、鳥山智恵子、飯田吉則、尾﨑立尚、小杉隼平、三嶋 剛、安部晴彦、上田恭敬、上松正朗、是恒之宏：医原性浅大腿仮性動脈瘤及び深大腿動脈瘻に対して超音波ガイド下トロンビン注入が有効であった一例。第 128 回日本循環器学会近畿地方会、大阪市、2019 年 11 月 30 日

大橋拓也、三嶋 剛、上松正朗、上田恭敬、伊達基郎、安部晴彦、篠内和也、小杉隼平、尾﨑立尚、髙安幸太郎、飯田吉則、鳥山智恵子、中村雅之、佐々木駿、松村未紀子、上田泰大、家原卓史、是恒之宏：無症候性発作性心房細動・心房粗動に対してアブレーションを行い，機能性三尖弁逆流の減少が得られた一症例。第 128 回日本循環器学会近畿地方会、大阪市、2019 年 11 月 30 日

B-8

安部晴彦: 循環器領域における血流観察-心エコーを中心に-。OMMC 循環器臨床懇話会 2019、大阪市、2019 年 9 月 7 日

医療情報研究室

室長　岡垣篤彦

医療情報研究室では、医療へのIT 応用に関するソフト、ハードの両側面の研究を行っている。病院において実稼働している病続情報統合システムを用いた研究、病院情報システム 本体の機能拡張に関する独自の研究を実施する一方、治験・臨床研究や医療安全に関する システム的検討、シミュレーションや統計などの情報科学の医療応用に関する研究を行っている。早急に実用化することを求められている災害時の国内標準電子カルテについて、あるいはSS-MIX、SS-MIX2、MML、openEHRといった標準規格を通して異なる 電子カルテシステム間のスムーズな連携についても研究を行なっている。

国内で行なわれている医療機関間のデータ共有に関する主要な研究プロジェクトのうち代表的な2つのプロジェクト、すなわち、国立病院機構の「電子カルテデータ標準化等のためのＩＴ基盤構築事業」、および大阪大学が主導する「病院情報システムデータを利用した横断的研究基盤構築に関する研究」に参加している。

平成26年1月より実用化された救命救急外来経過表は、救命救急外来の診療速度についてける国内で最も進んだ電子カルテとして大きな注目を集め、東京大学、京都大学、沖縄中部病院など、国内の一流研究・医療機関より見学を受け入れた。

平成25年度は災害医療研究室と共同で厚労省指定研究「南海トラフ巨大地震の被害想定に対するDMATによる急性期医療対応に関する研究」においてGISの技術を用いたDMAT被災地派遣支援ソフトウエアの開発を行い平成26年度に報告書を上梓したが、国会での来るべき甚大災害に対する医療支援に関する議論に対しデータの供給を行なうなど国内の甚大災害対策に貢献した。引き続き災害関連の研究として平成27年度より厚労省指定研究「首都直下地震に対応したDMATの戦略的医療活動に必要な医療支援の定量的評価に関する研究」を2年間行なった。南海トラフ地震への医療支援に関してはその後も継続的に研究に参加しており、平成28年度から30年度まで、厚生労働科学研究費補助金（地域医療基盤開発推進研究事業）分担研究「南海トラフ地震に関する研究」に共同研究者として参加した。その他に、国立病院機構の「電子カルテによる「災害診療記録」電子フォーマット自動出力実証事業」に参加した。

医療情報学会において2017年に「災害・救急医療へのユーザーメードITの貢献」、2018年には「医療の質向上に貢献する診療支援システムとその効果分

析」、2019 年には「令和時代のシステムリプレース-診療現場からのレポート-」というテーマでワークショップを主催した。

さらに、国内で甚大災害が発生した場合に使用できる電子トリアージ、災害掲示板、電子災害診療録統合システムの開発、実用化を行なった。このシステムを用いて国内複数個所でトリアージ、カルテ記載、患者搬送シミュレーションを含む机上訓練を行なったところ、良好な結果を得た。この結果は 2020 年 2 月 21 日災害医学会にて上尾医師にて発表を行なったが、国内の標準システムとなる可能性について大きな反響を得た。

【2019 年度 研究業績発表】

A-2

岡垣篤彦：女性生殖器系および妊娠・分娩・産褥期の疾患「医療情報第 6 版医学医療編」P.201-204 2020 年 1 月 30 日

岡垣篤彦：産科（周産期）診療に関するシステム「医療情報第 6 版医療情報システム編」P.159-162　2020 年 1 月 30 日

A-3

岡垣篤彦、定光大海：南海トラフ地震における療養施設の被災状況予測　「日本医療情報学会春季学術大会プログラム・抄録集 」 23　P.66-67　発行年： 2019 年 6 月 6 日

岡垣篤彦：医療情報分野から災害医療へのサポートとしてできること「IT ヘルスケア誌(Web)」 14　P.55-56　2019 年 7 月 20 日

岡垣篤彦、定光大海：南海トラフ地震における医療介護施設の避難困難入床者の避難および移送「日本災害情報学会大会予稿集」21 P.178-179　2019 年 10 月 19 日

岡垣篤彦、太田原顕、深澤真吾、吉田茂、木村哲也、山本康仁：令和時代のシステムリプレース-診療現場からのレポート-　「医療情報学連合大会論文集(CDROM)」

39　P. ROMBUNNO.4-I-1　2019 年 11 月 21 日

B-3

岡垣篤彦、定光大海：南海トラフ地震における療養施設の被災状況予測　「日本医療情報学会春季学術大会　熊本　2019 年 6 月 7 日

岡垣篤彦：医療情報分野から災害医療へのサポートとしてできること第 13 回 IT ヘルスケア学会　シンポジウム 5　大阪　2019 年 7 月 21 日

岡垣篤彦：病院情報システムの更新における重症病棟システムの問題点 公募ワークショップ　令和時代のシステムリプレース-診療現場からのレポート-　第 39 回医療情報連合大会、神戸、2019 年 11 月 24 日

B-4

岡垣篤彦、定光大海：南海トラフ地震における医療介護施設の避難困難入床者の避難および移送　第 21 回日本災害情報学会大会　高松　2019 年 10 月 20 日

上尾光弘、岡垣篤彦：災害時標準診療録を位置情報を含んだ電子記録とすることにより災害医療の全体像をビッグデータとともにリアルタイムに把握するシステムの開発　日本災害医学会　神戸 2020 年 2 月 21 日

B-5

岡垣篤彦：FM クラウドを使用した災害時総合システム一電子トリアージ、災害掲示板、災害診療記録　日本ユーザーメード医療 IT 研究会　熊本　2019 年 1 月 18 日

災害医療研究室

室長　大西光雄

【役割】

広域災害や局地災害、さらに放射線災害やテロリズムなど特殊災害にも対応できる拠点的病院として災害医療を担う。そのため、救命救急センターを中心とした平時救急診療体制と災害時に即座に対応できる組織体制を確立し、全国あるいは地域の関連機関との連携を図ることで実効的な災害医療を展開する。災害急性期には専門的な訓練を受けた災害派遣医療チーム（DMAT）を編成し、広域災害には厚生労働省が認証する日本 DMAT を、大阪府下および周辺の局地災害には大阪府が認証する大阪 DMAT を直ちに派遣できる体制とする。平成 25 年 10 月 1 日に新たに開設された厚生労働省医政局災害対策室 DMAT 事務局は、首都直下地震で東京の災害医療センターにある DMAT 事務局が機能不全になった時の代替機能を果たすことが主な任務であるが、隊員の技能維持研修や養成研修等の日常的な役割も担っている。また、国立病院機構の西日本
基幹災害拠点病院として災害医療班を早期から派遣し、急性期から亜急性期の災害医療支援とその連携体制を構築する役割もある。

【現状】

1．　災害対策

平成 13 年に緊急災害医療棟が完成し、放射線災害（原子力災害）に対応できる設備や救急外来初療室、情報処理室、300 名までの傷病者が収容できるスペースおよび災害ベッドが整備されている。災害時医療班派遣のためのドクターカーも備えたが老朽化していたこともあり、平成 31 年度（令和元年度）にドクターカーを新しくし、災害派遣用車両（DMAT カー等）を確保する予定である。
大阪府の被ばく医療体制では唯一の二次被ばく医療施設として、地下 1 階に除染室、放射線測定室を備えてきた。一方、平成 23 年に発生した東日本大震災での原子力発電所事故以来、広域の被ばく医療対策として、平成 24 年に原子力規制委員会が発足、平成 27 年より原子力災害医療・総合支援センターが整備され、原子力発電所立地県を中心に原子力災害拠点病院の整備が図られている。それに従い、これまでの二次、三次被ばく医療施設という体制はなくなった。当センターは平成 30 年 3 月 25 日に大阪府の原子力災害拠点病院に指定され、これまで取り組んできた被ばく患者に対する診療・治療の役割に加えて、地域の関係者への研修や原子力災害医療チームの整備の役割を担うこととなった。当院の被ばく医療に対するこれまでの経験や訓練を踏まえた組織力は強力で、実際の災害時には

たす役割は大きい。原子力災害拠点病院としての機能維持と被ばく医療に必要な機器の整備や維持を行なっていく予定である。

災害医療棟1階は日常診療で救急外来として使用しており、初期・二次の時間外救急及び三次救急に対応する初療室とCT撮影室､外来手術室を完備している。１階フロアー及び玄関周囲は災害時に傷病者を受け入れるための指揮所やトリアージゾーンを設置できる。２階、３階の各研修室、講堂と廊下には多数の被災者を収容し、応急的な治療ができるよう酸素や吸引などの配管が設置されている。研修室と講堂は、会議や講演会、各種研修、勉強会等にも広く利用されている。平成25年10月から新たにDMAT事務局が4階に開設された。

災害時に必要な資機材や食料・水等の備蓄は、3 日間供給が途絶しても対応できる規模で準備している。非常食は経済性や味、耐用年数などを考慮した備蓄となっている。水は800トンが備蓄でき、病院で必要な量を1日200トンと計算して4日間は対応可能である。救急医薬品の備蓄も197品目に及んでいる。平成26年度から化学災害やテロに対応できるように一部の中毒拮抗薬備蓄も開始した。

災害訓練については、毎年1回病院全体での訓練を、主に被災者受け入れ訓練を中心に行っている。病棟火災に対応する防災訓練も年1回行っている。フルスケール災害訓練は大阪湾を震源地とした震度6相当の地震が発生し、近隣に多数の傷病者が出たという想定で毎年1月に行っている。その際に放射性物質の汚染患者を想定した受け入れ訓練も加えている。国立病院機構近畿グループ事務所をはじめ近畿および西日本の国立病院機構､大阪市東医師会､近隣の関連医療機関、他医療機関の日本DMATチーム、看護学校および看護学生など毎年約600名が参加している。

２．災害派遣

災害救護班の派遣は平成 16 年の新潟中越地震をもって嚆矢とする。この経験に基づいて機構の近畿ブロック事務所とも連携をとりながら災害救護体制の整備を進める形ができあがった。平成17年4月25日のJR福知山線列車脱線事故では災害現地にDMATを初めて派遣できた。その後に発生した新潟県中越沖地震では震災発生後1時間でDMATチーム派遣の準備が完了し（実際の派遣はなかったが)、迅速な派遣体制がほぼ整った。そして、平成23年3月11日に発生した東日本大震災では日本DMATや医療救護班の迅速な派遣が可能になり、未曽有の原子力発電所事故に対しても放射線サーベイランスや医療支援要員を福島県へ派遣できた。図らずも直前に行った災害訓練が被ばく医療の実践に役立った。平成28年4月14日に発生した熊本地震では後述のDMAT事務局の熊本県への支援、DMAT隊の派遣、初動医療班や災害医療班の派遣が行われた。また平成30年6月の大阪

府北部地震では、大阪府保健医療調整本部（大阪府庁内）の本部機能を支えるロジスティックチームとして派遣され、同7月の西日本豪雨災害でも同様の活動を岡山・広島県で行なった。このように災害発生時に即時的対応ができる体制は整備されてきたが、広域の被災地、被災地外医療機関連携を一定期間効率的に行うには国立病院機構の災害医療体制をさらに充実させる必要がある。

３．平時救急診療体制

救命救急センターを中心とした救急診療体制により重症外傷、急性中毒、熱傷、急性呼吸不全、ショック、重症感染症などの三次救急患者の受け入れが中心となっている。救命救急センターの外傷患者数は年間300例を超えており、外傷診療の経験は災害医療にもつながる。医療供給体制では、三次だけでなく、脳卒中・急性心筋梗塞の二次救急を含めた集学的救急医療体制が出来てきた。

４．厚生労働省DMAT事務局

DMAT事務局の有事の主な任務は広域災害時の全国規模でのマネージメントで、現場や被災地医療機関での医療支援、広域医療搬送のサポート、情報の収集と提供などを担うことになる。日常的にはDMAT隊員の技能維持や地域の災害対応のための研修や訓練などを継続的に行う役割を担っている。災害医療棟4階に事務局をおき、現在の構成員は、事務局専任の事務官5名と医師及び看護師等の9名である。

令和2年度以降は国立病院機構本部直轄となり、災害医療棟4階の立地は変わらず東京都立川市の国立病院機構災害医療センター内の DMAT 事務局と同一組織となる。

【将来構想】

DMAT事務局と連携を取りつつ、地域の災害拠点病院、国立病院機構のグループ拠点病院の役割をはたすことが基本になる。

① 救命救急センターでの日常診療を充実させ、災害に対応できる救急・災害医療の整備、救急・災害医療専門医の補強を進める。

② 災害情報システムの効率的運用と、災害発生時に物的・人的資源の提供など後方支援（ロジスティック）の中心的役割をはたせる組織体制をつくる。

③ 多くの専門医療機関を有する国立病院機構の特徴を生かした災害医療連携を確立する。

④ 原子力災害拠点病院としての機能の充実とともに、原子力災害の研修・訓練体制を確立していく。（いわゆるCBRNE災害への対応能力の向上も図る。）

G20 サミットへの対応

2019 年は大阪にて主要国首脳会議（G7 に参加する 7 カ国、EU、ロシア、および新興国 11 カ国の計 20 カ国の首脳、招待国を含めると約 35 の国や機関が参加する国際会議である G20 サミットが開催された。これまで日本で行われたサミットは、洞爺湖サミットや伊勢志摩サミットといった都市部から離れた場所で執り行われることが多かったが、G20 大阪サミットは都市部で開催されることもあり、医療をはじめ様々な対応が必要となった。参加国・機関は 37 に及び、参加者は約３万人が見込まれた。

大阪医療センターは医療対応を行う機関の一つに指定されており、G20 サミットの日程は 2019 年 6 月 28 日および 29 日であったが、来阪の日程を加味すると 6 月 26 日午後から 6 月 30 日までの 4 日半、疾患や外傷を含むあらゆる傷病をいつでも応需できる体制が求められた。また、大阪府の原子力災害拠点病院であることから、放射性物質が関与する災害（テロ）に対する対応も求められた。

事前に様々な資料作成がなされたが、爆発物によるテロ災害に対応するための大阪府の講習会資料は当救命救急センターの大西が作成した。

日常救急は普段通りに続けた上で、G20 で発生するあらゆる傷病に対応するため、大阪医療センターでは全ての診療科機能や検査・手術体制を、前述の期間において 24 時間体制で対応可能とするための情報共有システムを臨時に構築した。全診療科機能および各種検査･手術体制を維持するためのスタッフの協力があり、体制の構築は問題なく確立でき、期間中は無事に経過した。

【2019 年度 研究業績発表】

A-3

岡垣篤彦、定光大海：南海トラフ地震における療養施設の被災状況予測 「日本医療情報学会春季学術大会プログラム･抄録集 」 23 P.66-67 発行年： 2019 年 6 月 6 日

岡垣篤彦：医療情報分野から災害医療へのサポートとしてできること「IT ヘルスケア誌(Web)」 14 P.55-56 2019 年 7 月 20 日

岡垣篤彦、定光大海：南海トラフ地震における医療介護施設の避難困難入床者の避難および移送「日本災害情報学会大会予稿集」21 P.178-179 2019 年 10 月 19 日

A-4

大西光雄：CBRNE 災害の対応に関する医療従事者教育　CBRNE への対応は一般診療を行う医師・医療機関からはじまる可能性がある【災害時の医療の最前線:オリンピック開催中の CBRNE 災害にいかに備えるか】　「医学のあゆみ」森村尚登編、269 巻 11 号、　P865-870、医歯薬出版株式会社、2019 年 6 月 15 日

A-5

大西光雄：IV-2 国立病院機構大阪医療センター「G20 大阪サミット救急医療体制確保事業実施報告書」134～140 頁、日本臨床救急医学会、日本中毒情報センター、2020 年 3 月

若井聡智: I-1 G20 大阪サミット 2019 における現地医療対策本部について　「G20 大阪サミット　救急医療体制確保事業実施報告書」　日本臨床救急医学会・日本中毒情報センター、P11～15、2020 年 3 月

松田宏樹：I-3 G20 大阪サミット 2019 における首脳等以外への医療対応について「G20 大阪サミット　救急医療体制確保事業実施報告書」日本臨床救急医学会・日本中毒情報センター、P21～25、2020 年 3 月

B-3

岡垣篤彦、定光大海：南海トラフ地震における療養施設の被災状況予測。日本医療情報学会春季学術大会、熊本、2019 年 6 月 7 日

岡垣篤彦：医療情報分野から災害医療へのサポートとしてできること。第 13 回 IT ヘルスケア学会　シンポジウム 5、大阪、2019 年 7 月 21 日

大西光雄: 爆傷（blast injury）について　適塾セミナー。第 119 回日本外科学会定期学術集会、大阪、2019 年 4 月 19 日

入澤太郎、中 雄公、大西光雄、小倉裕司、嶋津岳士：災害医療における外科系医の役割。第 119 回日本外科学会定期学術集会、大阪、2019 年 4 月 19 日

B-4

岡垣篤彦、定光大海：南海トラフ地震における医療介護施設の避難困難入床者の

避難および移送。第 21 回日本災害情報学会大会、高松、2019 年 10 月 20 日

上尾光弘、岡垣篤彦、若井聡智、大西光雄：災害時標準診療録を位置情報を含んだ電子記録とすることにより災害医療の全体像をビッグデータとともにリアルタイムに把握するシステムの開発。日本災害医学会、神戸、2020 年 2 月 21 日

B-5

岡垣篤彦：FM クラウドを使用した災害時総合システムー電子トリアージ、災害掲示板、災害診療記録。日本ユーザーメード医療 IT 研究会、熊本、2019 年 1 月 18 日

大西光雄：VX 「先生！事件です！！」(化学テロ対策講習会)。第 40 回日本中毒学会西日本地方会、神戸、2020 年 2 月 22 日

B-8

上尾光弘：大阪府医師会災害・外傷初期診療研修会講師（大阪府医師会館）2019 年 11 月 23 日

大西光雄：災害医療と BCP。　令和元年度全国国立病院院長協議会中国四国支部勉強会（第 2 回)、岡山、2020 年 2 月 7 日

臨床研究推進室

臨床研究センター長・臨床研究推進部長・
臨床研究推進室長　　白阪琢磨

臨床研究事業は、従来から国立病院機構が果たすべき先駆的な政策医療の一分野である。当院では治験・臨床研究の円滑な運営・管理、支援を行うことを目的に、臨床研究センター4部12室の中に「臨床研究推進部」、「臨床研究推進室」を配置している。臨床研究推進室は“治験管理部門”と“臨床試験支援部門”の2つの部門から成るが、治験管理部門が、治験以外の臨床研究支援も含め専ら活動の中心となっている。

臨床研究推進室の構成員は、部長（室長併任）１名、臨床研究コーディネーター（CRC）8名、治験・臨床研究事務局3名、データマネジャー1名、事務補助6名である（令和2年3月末現在）。

臨床研究推進室は、CRCおよび治験事務局として治験の全体的なコーディネーションを担うことにより、契約前から終了まで迅速かつ質の高い治験実施を支援している他、受託研究審査委員会（IRB）事務局機能も併せ持っている。受託研究と各種臨床研究関連指針が適応される自主研究は、それぞれ独立した2つのIRB（第1委員会・第2委員会）により毎月審議を行っている。また、平成30年3月31日には臨床研究法上の臨床研究審査委員会として厚生労働大臣から認定を取得し、今年度は委員会を13回開催した。この認定委員会においては、厚生労働省による認定臨床研究審査委員会等審査能力向上促進事業に参加し、架空の研究計画書を通常の新規案件同様に審査を行い、他の認定委員会と意見交換を行った。

治験実績では、国立病院機構内施設で全国2位の成績であった。(令和2年2月現在)新規受託件数26件、総件数112件、請求金額総額は昨年度と同様3億円を超え、目標を達成することが出来た。

自主研究の支援に関しては、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に基づいた質の高い臨床研究の実施をより進めるために、研究機関の長が行う点検（自己点検）を実施し、その結果を研究者にもフィードバックしている。また確実な同意書管理のための支援も継続的に取り組んでいる。臨床研究法準拠の研究についても、今年度から同様の支援を開始した。

その他、地域治験ネットワークの活動としては大阪府内の16医療機関で形成する「治験ネットおおさか」の活動にも参加し、他医療機関との意見交換を行い、CRC養成研修での講師やファシリテーターを務めた。

学術的活動および教育については、学会・研究会で発表を行い、国立病院機構本部

主催の初級者 CRC 養成研修では講師依頼や実習受け入れ施設にも指定されている。

院内教育および啓発活動としては「臨床研究推進室ニュース」（年 4 回）の発行、「治験セミナー」（年 2 回）、「臨床研究セミナー」（年 2 回）、臨床研究法セミナー（年 1 回）を実施した。臨床研究法セミナーでは、近畿グループや治験ネットおおさかからの参加者も受け入れた。IRB 委員への倫理教育としては、eAPRIN 倫理研修以外にも、毎月 IRB 開催前に倫理指針や審査のポイント等のビデオ教育を企画し、研究倫理教育の一層の充実化を図った。

【2019 年度 研究業績発表】

B-4

柚本育世、辻本有希恵、羽田かおる、白阪琢磨、上松正朗、是恒之宏：大規模災害時の臨床研究等対応マニュアルの精緻化 第 2 報－より実用的なマニュアルをめざして－。CRC と臨床試験のあり方を考える会議 2019 in YOKOHAMA、横浜、2019 年 9 月 14 日

辻本有希恵、柚本育世、金順姫、羽田かおる、白阪琢磨、上松正朗：再生医療等製品治験を適正に実施するための CRC の役割。第 73 回国立病院総合医学会、名古屋、2019 年 11 月 9 日

B-8

小林恭子：倫理審査委員会・治験審査委員会の役割と機能。国立病院機構主催 2019 年度初級者臨床研究コーディネーター養成研修、東京都、2019 年 5 月 28 日

辻本有希恵：モニタリング・監査及び規制当局による GCP 実地調査の目的と方法。国立病院機構主催 2019 年度初級者臨床研究コーディネーター養成研修、東京都、2019 年 5 月 29 日

柚本育世: CRC の業務（インフォームド・コンセント及びアセント、治験前の業務）。治験ネットおおさか主催 CRC 養成研修 －初級者向け研修－、大阪府、2019 年 10 月 18 日

羽田かおる、柚本育世： グループワークアドバイザー（日々の業務で困っていること、他施設の体制についての質問）。治験ネットおおさか主催 CRC 養成研修 －初級

者向け研修ー、大阪府、2019 年 10 月 18 日

辻本有希恵：乳癌臨床研究に携わるスタッフに求められるもの-CRC の立場から-CRC の役割について。 第 2 回乳癌 Educational Seminar、東京都、2019 年 11 月 3 日

柚本育世：施設の CRC から見たモニタリング業務とは。DIA Japan Student Group 勉強会、東京都、2019 年 12 月 8 日

小林恭子：認定臨床研究審査委員会の現状。近畿グループ主催令和元年度臨床研究・治験研修、京都、2020 年 2 月 22 日

レギュラトリーサイエンス研究室

室長　是恒之宏

レギュラトリーサイエンスは、科学技術の成果を人と社会に役立てることを目的に、根拠に基づく的確な予測、評価、判断を行い、科学技術の成果を人と社会との調和の上で最も望ましい姿に調整するための科学とされている。また、レギュラトリーサイエンスは、的確な予測、評価、判断によって①限りなく進歩する科学技術を正しく生かして有効に利用する最善の道を見出すことと、②人間の願望から出発した科学技術が、社会や人間を無視して発達することによってもたらされる深刻な影響を未然に防ぐこと、の二つの大きな目的/役割を担っている。

当研究室は、レギュラトリーサイエンスの考えに基づき、臨床現場での薬剤・医療機器や技術等の使用を評価するための手法の構築を目的として平成 23 年 4 月に設立され、9 年が経過した。

令和元年度においては、心房細動患者における抗凝固薬治療と満足度評価、国際共同試験 GARFIELD-AF 試験における NOAC とワルファリンの使い分けに関わる因子分析、GARFIELD-AF 試験における慢性腎臓病のアウトカムに及ぼす影響、ダビガトラン市販後長期フォロー解析、ETNA-AF 国際レジストリーの意義とデザイン、75 歳以上の AF レジストリー（ANAFIE）登録解析、ANAFIE 研究における脳梗塞既往患者解析、重症心身障害者の深部静脈血栓症の実態と抗凝固薬前向き比較試験、エドキサバンの国際市販後調査等をそれぞれ英文論文化し発表した。

【2019 年度 研究業績発表】

A-0

Fujinuma EW, Banderas B, Koretsune Y, Kumagai K, Uchiyama S, Yamashita T, Yasaka M, Akiyama S, Briere JB, Dickie G Cano S. Psychometric validation of Anti-Clot Treatment Scale and Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication version II in Japanese patients with atrial fibrillation. Journal of Medical Economics 22(8):1-1 、2019 年 4 月
DOI: 10.1080/13696998.2019.1609003

Inoue H, Uchiyama S, Atarashi H, Okumura K, Koretsune Y, Yasaka M, Yamashita T, Taniguchi A, Fukuya T, : Effectiveness and safety of long-term dabigatran among patients with non-valvular atrial fibrillation in clinical practice: J-dabigatran

surveillance、「Journal of Cardiology」73：P507-514、2019 年 6 月

Haas S, Camm A J, Bassand J P, Angchaisuksiri P, Cools F, Corbalan R, Gibbs H, Jacobson B, Koretsune Y, Mantovani L G, Misselwitz F, Panchenko E, Ragy H I, Stepinska J, Turpie A GG, Sawhney J PS, Steffel J, Lim T W, Pieper K S, Virdone S, Verheugt F W, Kakkar A K, :Predictors of NOAC versus VKA use for stroke prevention in patients with newly diagnosed atrial fibrillation: Results from GARFIELD-AF、Am Heart J 2019;213:35-46、2019 年 7 月

Koretsune Y, Yamashita T, Akao M, Atarashi H,Ikeda T, Okumura K, Shimizu W, Tsutsui H, Toyoda K, Teramukai S, Kimura T, Kaburagi J, Takita A, Inoue H, :Baseline Demographics and Clinical Characteristics in the All Nippon AF in the Elderly (ANAFIE) Registry, Circulation Journal, Vol.83,7:1538-1545、2019 年 7 月

Goto S, Angchaisuksiri P, Bassand JP, Camm J, Dominguez H, Illingworth L, Gibbs H, Goldhaber SZ, Gogo S, Jing ZC, Haas S, Kayani G, Koretsune Y, Lim TW, Oh S, Sawhney S, Turpie A, Eickels M, Verheugt FWA, Kakker AK for GARFIELD-F Investigators. Management and 1-year outcomes of patients with newly diagnosed atrial fibrillation and chronic kidney disease: Results from the prospective GARFIELD-AF registry. J Am Heart Assoc. 2019 年 8 月
e0 10510. DOI: 10.1161/JAHA.118.010510.

Yamamoto K, Koretsune Y, Kinugasa Y, Ohigashi T, Sozu T, Masuyama T: The Preventive Approach to Degenrative Aortic Stenosis Should Depart from the Approach to Atherosclerotic Diseases: A Japanese Perspective. Eur J Prev Cardiol 2019 年 8 月 19:2047487319871630. Doi: 10.1177/2047487319871630

Ohmori H, Kada A, Nakamura M, Saito AM, Sanayama Y, Shinagawa T, Fujita H, Wakisaka A, Maruhashi K, Mizukami A, Takizawa N, Murata H, Inoue M, Kaneko H, Taniguchi H, Sano N, Tanuma N, Kumode M, Takechi T, Koretsune Y, Sumimoto R, Miyanomae T: Deep Vein Thrombosis in Severe Motor and Intellectual Disabilities Patients and Its Treatment by Anticoagulants of Warfarin Versus Edoxaban, Annals of Vascular Diseases, Vol.12,3,PP372-378,Online 2019 年 8 月 14 日
doi:10.3400/avd.oa.19-00040

Caterina R D, Agnelli G, Laeis P, Unverdorben M, Rauer H, Wang C C, Nakamura M, Chiu K M, Reimitz P E, Koretsune Y, Chen C, Thee U, Kaburagi J, Kim Y H, Choi W, Yamashita T, Cohen A, Kirchhof P: The global Edoxaban Treatment in routine clinical practice (ETNA) noninterventional study program: rationale and design, Clinical Cardiology, 2019;42, PP1147-1154、2019 年 12 月

Kanemaru K,Yoshimoto T, Inoue H, Yamashita T, Akao M, Atarashi H, Ikeda T, Okumura K, Koretsune Y, Shimizu W, Tsutsui H, Hirayama A, Yasaka M, Yamaguchi T, Teramukai S, Kimura T, Kaburagi J, Takita A, Kusano K, Toyoda K:Baseline Characterisstics of Elderly Japanese Patients Aged? 75 Years with Non-Valvular Artial Fibrillation and a History of stroke-ANAFIE Registry-, Circulation Journal,Vol.84 No.3, PP516-523、2020 年 2 月 25 日

Yasaka M, Uchiyama S, Atarashi H, Okumura K, Koretsune Y, Yamashita T, Taniguchi A, Fukaya T, Inoue H: Dabigatran for Japanese Patients with Atrial Fibrillation and Prior Stroke: A Subgroup Analysis of the J-Dabigatran Surveillance Program, J stroke Cerebrovascular diseases、DOI: https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104717、2020 年 2 月 26 日

Yuzawa H, Inoue H, Yamashita T, Akao M, Atarashi H, Koretsune Y, Okumura K, Shimizu W, Tsutsui H, Toyoda K, Hirayama A, Yasaka M, Yamaguchi T, Teramukai S, Kimura T, Kaburagi J, Takita A, Ikeda T. Rhythm versus rate control strategies regarding anticoagulant use in elderly non-valvular atrial fibrillation patients: Subanalysis of the ANAFIE (All Nippon AF In the Elderly) Registry. J Cardiol 、2020 年 2 月 DOI:10.1016/j.jjcc.2020.01.010

Kosugi S, Awata M, Ueda Y, Koretsune Y. Serial Angioscopic Evaluation of Arterial Repair After the Implantation of Drug-Coated Stent at the Culprit of Acute Coronary Syndrome. 2020 年 2 月 DOI:10.7793/jcad.26.19-00014

Hiasa K, Kaku H, Inoue H, Yamashita T, Akao M, Atarashi H, Koretsune Y, Okumura K, Shimizu W, Ikeda T, Toyoda K, Hirayama A, Yasaka M, Yamaguchi T, Teramukai S, Kimura T, Kaburagi J, Takita A, Tsutsui H. Age-Related Differences in the Clinical Characteristics and Treatment of Elderly Patients With Atrial Fibrillation in Japan ―

Insight From the ANAFIE (All Nippon AF In Elderly) Registry ―Circulation Journal 84(3) 、2020 年 1 月
DOI: 10.1253/circj.CJ-19-0898

Yamashita T, Koretsune Y, Nagao T, Shiosaki K.Postmarketing surveillance on the clinical use of edoxaban in patients with nonvalvular atrial fibrillation (ETNA-AF-Japan): One-year safety and effectiveness analyses, Journal of Arrhythmia, DOI:10.1002/joa3.12332, published ,2020 年 5 月

A-2
安部晴彦、是恒之宏：同種薬の特徴と使い分け-抗血栓薬（経口抗凝固薬、抗血小板薬）、今日の治療指針 6 循環器疾患、P334、ISBN978-4-260-03940-6、2020 年 1 月 1 日

是恒之宏 : 抗凝固・抗血小板療法、今日の治療指針 6 循環器疾患、P353、ISBN978-4-260-03940-6、2020 年 1 月 1 日

A-3
飯田吉則、安部晴彦、家原卓史、上田泰大、松村未紀子、佐々木駿、中村雅之、大橋拓也、鳥山智恵子、高安幸太郎、尾崎立尚、小杉隼平、篠内和也、三嶋剛、伊達基郎、上田恭敬、上松正朗、是恒之宏、相木佐代：緩和ケアの進め方に苦慮した心不全の一例、Osaka Heart Club、症例検討:448、Vol.43,No.9,Feb.2020、PP6-11、2020 年 2 月 14 日

小野克重、岩﨑雄樹、清水渉、赤尾昌治、池田隆徳、石井邦明、因田恭也、草野研吾、小林義典、是恒之宏、笹野哲郎、住友直方、髙橋尚彦、庭野慎一、萩原誠久、久留一郎、古川哲史、本荘晴朗、丸山徹、村川裕二、矢坂正弘、渡邉英一：2020 年改訂版不整脈薬物治療ガイドライン、www.j-circ.or.jp/guidline/、2020 年 3 月 13 日

A-6
是恒之宏：高齢者心房細動のトータルケア。「出水郡医師会報」、vol.26 No.3、2019 年秋号

B-1

Koretsune Y: Epidemiologic Characteristics and Anticoagulation Management in Japanese AF Patients: Clinical Guideline and Practice、Experts Meeting、Taipei、Taiwan、2020 年 1 月 3 日

Koretsune Y.: Epidemiologic Characteristics and Anticoagulation Management in Japanese AF Patients: Clinical Guideline and Practice、Experts Meeting、Taichung、Taiwan、2020 年 1 月 4 日

B-2

Kirchhof P, Unverdorben M, Koretsune Y, Wang C.C, Y.H, Kim Y.H, Bruggenjurgen B, Lee B.C, Levy P, Rauer H, Reimitz P.E, Yamashita T, Caterina R.De,: Clinical characteristics and 1-year outcomes in atrial fibrillation patients with or without history of intracranial haemorrhage treated with edoxaban: snapshot analysis of the Global ETNA-AF program, ESC Congress 2019、パリ、2019 年 9 月 2 日

Wang C.C, Kim Y.H, Bruggenjurgen B, Caterina R.De, Kirchhof P, Lee B.C, Levy P, Rauer H, Reimitz, P.E, Unverdorben M, Yamashita T, Koretsune Y, : One-year outcomes of elderly patients with atrial fibrillation: snapshot data from the global noninterventional program on edoxaban treatment in routine clinical practice in atrial fibrillation, ESC Congress 2019、パリ、2019 年 9 月 2 日

B-4

Koretsune Y: Exploratory analysis of risk factors for safety and effectiveness of apixaban in Japanese NVAF patients from a regulatory post-marketing surveillance, STANDARD study, Annual Meeting of the Japanese Heart Rhythm Society 2019、横浜、2019 年 7 月 25 日

Koretsune Y: Strategies for Stroke Prevention in Japanese and Asian patients with atrial fibrillation: Insights from the GLORIA-AF Registry Program Phase II, Annual Meeting of the Japanese Heart Rhythm Society 2019、横浜、2019 年 7 月 25 日

篠内和也、上田恭敬、中村雅之、飯田吉則、大橋拓也、鳥山智恵子、尾﨑立尚、小杉隼平、三嶋剛、安部晴彦、伊達基郎、上松正朗、是恒之宏：急性心筋梗塞による心停止患者の治療。第 67 回日本心臓病学会学術集会、名古屋市、2019 年 9

月 15 日

中村雅之、安部晴彦、飯田吉則、鳥山智恵子、大橋拓也、尾﨑立尚、小杉隼平、篠内和也、三嶋 剛、伊達基郎、上田恭敬、上松正朗、是恒之宏：右心カテーテル検査時の輸液負荷により肺高血圧症を診断し得た一例。第 67 回日本心臓病学会学術集会、名古屋市、2019 年 9 月 14 日

B-6
松村未紀子、安部晴彦、小杉隼平、尾崎立尚、篠内和也、三嶋 剛、伊達基郎、上田恭敬、上松正朗、是恒之宏：偏位性僧帽弁逆流性 MR と病歴から感染性心内膜炎を疑い確定診断し得た症例。第 128 回日本循環器学会近畿地方会、大阪市、2019 年 11 月 30 日

尾崎立尚、三嶋 剛、家原卓志、上田泰大、松村未紀子、佐々木駿、中村雅之、大橋拓也、鳥山智恵子、飯田吉則、高安幸太郎、小杉隼平、篠内和也、安部晴彦、伊達基郎、上田恭敬、上松正朗、是恒之宏：意識障害にて搬送され右室・肺動脈等に多発静脈内ガス像を認めた一例。第 128 回日本循環器学会近畿地方会、大阪市、2019 年 11 月 30 日

中村雅之、安部晴彦、家原卓志、上田泰大、松村未紀子、佐々木 駿、大橋拓也、鳥山智恵子、飯田吉則、高安幸太郎、尾崎立尚、小杉隼平、篠内和也、三嶋剛、伊達基郎、上田恭敬、上松正朗、是恒之宏：血栓性血小板減少紫斑病に合併した深部静脈血栓症にリバーロキサバン強化療法が著効した一例。第 128 回日本循環器学会近畿地方会、大阪市、2019 年 11 月 30 日

篠内和也、上田恭敬、家原卓史、上田泰大、佐々木駿、松村未紀子、中村雅之、飯田吉則、大橋拓也、鳥山智恵子、尾崎立尚、高安幸太郎、小杉隼平、三嶋 剛、安部晴彦、伊達基郎、上松正朗、是恒之宏：虚血性僧帽弁閉鎖不全症に対して回旋枝の PCI が有効であった一例、第 128 回日本循環器学会近畿地方会、大阪市、2019 年 11 月 30 日
佐々木駿、鳥山智恵子、安部晴彦、中村雅之、大橋拓也、飯田吉則、高安幸太郎、尾崎立尚、小杉隼平、篠内和也、三嶋剛、伊達基郎、上田恭敬、上松正朗、是恒之宏：心室細動からの蘇生に難渋した Fontan 術後・右胸心成人患者の一例。第 128 回日本循環器学会近畿地方会、大阪市、2019 年 11 月 30 日

家原卓史、飯田吉則、安部晴彦、上田泰大、松村未紀子、佐々木 駿、中村雅之、大橋拓也、鳥山智恵子、高安幸太郎、尾崎立尚、小杉隼平、篠内和也、三嶋剛、伊達基郎、上田恭敬、上松正朗、是恒之宏：心房細動アブレーション治療後に心機能が改善した心不全の 1 例。第 128 回日本循環器学会近畿地方会、大阪市、2019 年 11 月 30 日

小杉隼平、安部晴彦、三嶋 剛、篠内和也、尾崎立尚、高安幸太郎、飯田吉則、大橋拓也、鳥山智恵子、中村雅之、上田泰大、佐々木 駿、松村未紀子、家原卓史、伊達基郎、上田恭敬、上松正朗、是恒之宏：薬剤コーテッドステントと第 2 世代薬剤溶出性ステント留置 1 年後の血管内視鏡所見の比較。第 128 回日本循環器学会近畿地方会、大阪市、2019 年 11 月 30 日

上田泰大、篠内和也、小杉隼平、家原卓史、松村未紀子、佐々木 駿、中村雅之、大橋拓也、鳥山智恵子、飯田吉則、高安幸太郎、尾崎立尚、三嶋 剛、安部晴彦、伊達基郎、上松正朗、上田恭敬、是恒之宏：HIV 感染症患者の冠動脈および大動脈に Lipid rich plaque　を認めた一例。第 128 回日本循環器学会近畿地方会、大阪市、2019 年 11 月 30 日

飯田吉則、安部晴彦、家原卓史、上田泰大、松村未紀子、佐々木 駿、中村雅之、大橋拓也、鳥山智恵子、高安幸太郎、尾崎立尚、小杉隼平、篠内和也、三嶋剛、伊達基郎、上田恭敬、上松正朗、是恒之宏：臥位エルゴ負荷により三尖弁に難開が生じ三尖弁逆流が憎悪した心不全合併不整脈原性右心室心筋症の一例。第 128 回日本循環器学会近畿地方会、大阪市、2019 年 11 月 30 日

國分祐樹、佐々木 駿、鳥山智恵子、安部晴彦、中村雅之、大橋拓也、飯田吉則、高安幸太郎、尾崎立尚、小杉隼平、篠内和也、三嶋 剛、伊達基郎、上田恭敬、上松正朗、是恒之宏：高血圧緊急症の原因として褐色細胞腫とクッシング症候群の合併が疑われた片側副腎腫瘍の一例。第 128 回日本循環器学会近畿地方会、大阪市、2019 年 11 月 30 日

高安幸太郎、篠内和也、伊達基郎、家原卓史、上田泰大、松村未紀子、佐々木 駿、中村雅之、大橋拓也、鳥山智恵子、飯田吉則、尾崎立尚、小杉隼平、三嶋剛、安部晴彦、上田恭敬、上松正朗、是恒之宏：医原性浅大腿仮性動脈瘤及び深大腿動脈瘤に対して超音波ガイド下トロンビン注入が有効であった一例。第 128 回日本循環器学会近畿地方会、大阪市、2019 年 11 月 30 日

大橋拓也、三嶋 剛、上松正朗、上田恭敬、伊達基郎、安部晴彦、篠内和也、小杉隼平、尾崎立尚、高安幸太郎、飯田吉則、鳥山智恵子、中村雅之、佐々木 俊、松村未紀子、上田泰大、家原卓史、是恒之宏：無症候性発作性心房細動・心房粗動に対してアブレーションを行い、機能性三尖弁逆流の減少が得られた一例。第 128 回日本循環器学会近畿地方会、大阪市、2019 年 11 月 30 日

B-8

是恒之宏：高齢者心房細動のトータルケア。OMMC 循環器病連携の会、富田林、2019 年 5 月 11 日

是恒之宏：高齢化社会における心房細動治療。東成区医師会生涯教育、大阪、2019 年 5 月 15 日

是恒之宏：高齢者心房細動のトータルケア。出水郡医師会学術講演会、出水、2019 年 5 月 24 日

是恒之宏：高齢者心房細動における治療戦略。高齢者 Total Care Forum、大阪市、2020 年 1 月 18 日

是恒之宏：高齢者心房細動における治療戦略。Cardiovascular Case Conference in South Osaka 2020、大阪市、2020 年 2 月 8 日

是恒之宏:心房細動治療（薬物）ガイドライン 2020。MASTERCLASS インターネット講演会、大阪市、2020 年 3 月 22 日

是恒之宏：心房細動ガイドライン 2020 改訂 どこがどう変わった？。エリキュースインターネット講演会、大阪市、2020 年 3 月 24 日

—研究助成一覧—

令和元年度　研究助成一覧

	研究課題名 （採択番号があれば採択番号も記載）	研究者名	研究事業名 （依頼業者名）	主任又は分担	新規又は継続	研究種別	研究費獲得額（**単位：万円**）			
							主任研究者直接経費金額	分担研究者直接経費金額	間接経費金額	合計
②日本学術振興会科学研究費	深層学習、シュミレーション、統計モデルを融合した人工関節手術の意思決定支援19H01176	三木　秀宣	科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）（基盤研究（A））	分担	新規	補助金（研究費）	万円	50 万円	15 万円	65 万円
②日本学術振興会科学研究費	HIV感染症の急速な病態進行に関わるウィルス側因子・宿主因子の解析18H03046	渡邉　大	科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）（基盤研究（B））	分担	継続	補助金（研究費）	万円	52 万円	16 万円	68 万円
②日本学術振興会科学研究費	レジリエントな手術チームのシステムダイナミクスの解明18H03025	中島　伸	科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）（基盤研究（B））	分担	継続	補助金（研究費）	万円	5 万円	2 万円	7 万円
②日本学術振興会科学研究費	ヒト神経細胞の低酸素・虚血ストレス障害発生メカニズム解析と新規治療法開発18K08958	金村　米博	科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）（基盤研究（C））	主任	継続	補助金（研究費）	100 万円	万円	30 万円	130 万円
②日本学術振興会科学研究費	ヒト神経細胞の低酸素・虚血ストレス障害発生メカニズム解析と新規治療法開発18K08958	正札　智子	科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）（基盤研究（C））	分担	継続	補助金（研究費）	万円	20 万円	0 万円	20 万円
②日本学術振興会科学研究費	中間群および低悪性度に分類される原発性骨腫瘍の臨床病理学的解析17K08747	眞能　正幸	科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）（基盤研究（C））	分担	継続	補助金（研究費）	万円	10 万円	3 万円	13 万円
②日本学術振興会科学研究費	子宮頚部癌画像誘導小線源治療における最適な組織内照射併用方法の開発17K10488	古妻　理之	科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）（基盤研究（C））	分担	新規	補助金（研究費）	万円	5 万円	2 万円	7 万円
②日本学術振興会科学研究費	正確な小線源治療を担保するリアルタイムIn vivo dosimetryの開発17K10496	田中　英一	科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）（基盤研究（C））	分担	継続	補助金（研究費）	万円	3 万円	1 万円	4 万円
②日本学術振興会科学研究費	正確な小線源治療を担保するリアルタイムIn vivo dosimetryの開発17K10496	古妻　理之	科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）（基盤研究（C））	分担	新規	補助金（研究費）	万円	3 万円	1 万円	4 万円
②日本学術振興会科学研究費	正確な小線源治療を担保するリアルタイムIn vivo dosimetryの開発17K10496	辻本　豊	科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）（基盤研究（C））	分担	継続	補助金（研究費）	万円	5 万円	2 万円	7 万円
②日本学術振興会科学研究費	Radiogenomicsによる膠芽腫の臨床経過予測モデルの構築19K09526	金村　米博	科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）（基盤研究（C））	分担	新規	補助金（研究費）	万円	10 万円	3 万円	13 万円
②日本学術振興会科学研究費	髄芽腫における髄膜播腫の機能解析とリキッドバイオプシーの可能性について検討19K08345	金村　米博	科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）（基盤研究（C））	分担	新規	補助金（研究費）	万円	10 万円	3 万円	13 万円
②日本学術振興会科学研究費	ヒトiPS細胞由来ドーパミン神経細胞がパーキンソン病に耐性であるメカニズムの解明　17K16136	福角　勇人	科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）（若手研究（B））	主任	新規	補助金（研究費）	100 万円	万円	30 万円	130 万円
②日本学術振興会科学研究費	好酸球性副鼻腔炎の鼻茸における三次リンパ組織形成と局所T/B細胞の病的意義の解明19k18753	武田　和也	科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）（若手研究）	主任	新規	補助金（研究費）	160 万円	万円	48 万円	208 万円
⑤厚生労働科学研究費	非加熱血液凝固因子製剤によるHIV感染血友病患者の長期療養体制の整備に関する患者参加型研究H30-エイズ-指定-002	三田　英治	厚生労働行政推進調査事業費補助金	分担	新規	補助金（研究費）	万円	150 万円	0 万円	150 万円
⑤厚生労働科学研究費	血液製剤によるHIV/HCV重複感染患者に対する肝移植適応に関する研究H30-エイズ-指定-003	上平　朝子	厚生労働行政推進調査事業費補助金	分担	新規	補助金（研究費）	万円	20 万円	0 万円	20 万円
⑤厚生労働科学研究費	HIV感染症及びその合併症の課題を克服する研究H30-エイズ-指定-004	白阪　琢磨	厚生労働行政推進調査事業費補助金	主任	新規	補助金（研究費）	5,135 万円	万円	205 万円	5,340 万円
⑤厚生労働科学研究費	HIV感染症の医療体制の整備に関する研究H29-エイズ-指定-001	渡邊　大	厚生労働行政推進調査事業費補助金	分担	新規	補助金（研究費）	万円	600 万円	0 万円	600 万円
⑤厚生労働科学研究費	職域での健診機会を利用した検査機会拡大のための新たなHIV検査手法開発研究 H29-エイズ－一般-007	渡邉　大	厚生労働省科学研究費補助金	分担	新規	補助金（研究費）	万円	60 万円	0 万円	60 万円
⑤厚生労働科学研究費	HIV陽性者に対する精神心理的支援方策および連携体制に資する研究 H30-エイズ-一般-007	安尾　利彦	厚生労働省科学研究費補助金	分担	新規	補助金（研究費）	万円	200 万円	0 万円	200 万円
⑤厚生労働科学研究費	特発性大腿骨頭壊死症の医療水準及び患者のQOL向上に関する大規模多施設研究H29-難治等（難）－一般-053	三木　秀宣	厚生労働省科学研究費補助金	分担	新規	補助金（研究費）	万円	10 万円	0 万円	10 万円
⑨その他財団等からの研究費	慢性腎臓病像病におけるADHIB,ALDH2を考慮した飲酒の残腎機能への影響	木村　良紀	公益財団法人大阪腎臓バンク	主任	新規	補助金（研究費）	10 万円	万円	0 万円	10 万円
⑨その他財団等からの研究費	エイズ発症予防に資するための血液製剤によるHIV感染者の調査研究	白阪　琢磨	友愛福祉財団	主任	新規	補助金（研究費）	1,030 万円	万円	0 万円	1,030 万円
⑧日本医療研究開発機構研究費	早期転移発見による予後の向上を目指した乳がん術後の新たな標準的フォローアップ法開発に関する研究19ck0106432s0302	増田　慎三	国立がん研究センター	分担	継続	委託研究費	万円	50 万円	15 万円	65 万円

	研究課題名 （採択番号があれば採択番号も記載）	研究者名	研究事業名 （依頼業者名）	主任又は分担	新規又は継続	研究種別	研究費獲得額（**単位：万円**）			
							主任研究者直接経費金額	分担研究者直接経費金額	間接経費金額	合計
⑧日本医療研究開発機構研究費	高齢者HER2陽性進行乳癌に対するT-DM1療法とペルツズマブ+トラスツズマブ+ドセタキセル療法のランダム化比較第Ⅲ相試験19ck0106440s0402	増田　慎三	国立がん研究センター	分担	継続	委託研究費	万円	35 万円	11 万円	46 万円
⑧日本医療研究開発機構研究費	大腸癌肝転移切除例に適した新規抗がん剤を用いた術後補助化学療法の研究	加藤　健志	愛知県がんセンター	分担	継続	委託研究費	万円	25 万円	8 万円	33 万円
⑧日本医療研究開発機構研究費	Borderline resectable膵癌の集学的治療法確立に関する多施設共同研究19ck0106441s0302	宮本　敦史	国立がん研究センター	分担	継続	委託研究費	万円	20 万円	6 万円	26 万円
⑧日本医療研究開発機構研究費	タンパク質・ペプチド修飾解析による早期がん・リスク疾患診断のための血液バイオマーカーの開発19cm0106403s0504	濱　直樹	国立がん研究センター	分担	継続	委託研究費	万円	40 万円	12 万円	52 万円
⑧日本医療研究開発機構研究費	切除不能または再発食道癌に対するCF（シスプラチン+5-FU）療法とbDCF（biweeklyドセタキセル+CF）療法のランダム化第III相比較試験19ck0106309s0603	平尾　素宏	静岡がんセンター	分担	継続	委託研究費	万円	75 万円	23 万円	98 万円
⑧日本医療研究開発機構研究費	がん領域Clinical Innovation Network事業による超希少がんの臨床開発と基盤整備を行う総合研究19lk0201044s0304	上田　孝文	国立がん研究センター	分担	継続	委託研究費	万円	77 万円	23 万円	100 万円
⑧日本医療研究開発機構研究費	国内流行HIV及びその薬剤耐性株の長期的動向把握に関する研究19fk0410028h0701	渡邊　大	AMED（国立感染症研究所）	分担	継続	委託研究費	万円	60 万円	18 万円	78 万円
⑧日本医療研究開発機構研究費	iPS細胞研究中核拠点、疾患・組織別実用化研究拠点（拠点A）(01)19bm020400lh0107	金村　米博	AMED（慶応大学）	分担	継続	委託研究費	万円	6,231 万円	1,869 万円	8,100 万円
⑧日本医療研究開発機構研究費	脊髄再生治療に付随するリハビリテーション治療の構築に関する研究19bk0104017s0902	金村　米博	AMED（慶応大学）	分担	継続	委託研究費	万円	2,692 万円	808 万円	3,500 万円
⑧日本医療研究開発機構研究費	小児脳腫瘍に対する多施設共同研究による治療開発19ck0106330s0403	金村　米博	大阪市立総合医療センター	分担	継続	委託研究費	万円	200 万円	60 万円	260 万円
⑧日本医療研究開発機構研究費	創薬のためのインビトロ脳機能評価法の確立と標準化ヒト神経細胞の開発19bk0104077s0203	金村　米博	群馬大学	分担	継続	委託研究費	万円	150 万円	45 万円	195 万円
⑧日本医療研究開発機構研究費	細胞－基質間の力を基盤とした細胞移動と神経回路形成機構の解明およびその破綻による病態の解析19gm0810011s0103	金村　米博	奈良先端科学技術大学院	分担	継続	委託研究費	万円	500 万円	150 万円	650 万円
⑧日本医療研究開発機構研究費	女性の冠動脈疾患診断およびリスク層別化における、冠動脈CTの多面的解剖学的指標および新規機能的指標の意義と費用効果分析19gk0210015s0103	東　　将浩	国立循環器病研究センター	分担	継続	委託研究費	万円	25 万円	8 万円	33 万円
⑧日本医療研究開発機構研究費	産学連携全国がんゲノムスクリーニング(SCRUM-Japan)患者レジストリを活用したHER2陽性の切除不能・再発大腸がんを対象にした医師主導治験19lk0201054s0604	加藤　健志	国立がん研究センター	分担	継続	委託研究費	万円	80 万円	24 万円	104 万円
⑧日本医療研究開発機構研究費	肝硬変患者の予後を含めた実態を把握するための研究19fk0210019h0003	三田　英治	長崎医療センター	分担	継続	委託研究費	万円	20 万円	4 万円	24 万円
⑧日本医療研究開発機構研究費	治験の実施に関する研究【5ALA】CCT-C-2936	西川　和宏	日本医師会	分担	継続	委託研究費	万円	100 万円	30 万円	130 万円
⑧日本医療研究開発機構研究費	FGM/CGMの血糖管理における精度・有用性の検証及び健康寿命促進のための血糖変動指標の探索19ek0210104h0002	加藤　研	国立循環器病研究センター	分担	継続	委託研究費	万円	10 万円	3 万円	13 万円
⑧日本医療研究開発機構研究費	SCRUM-Japanの基盤を活用した血液循環腫瘍DNAスクリーニングに基づくFGFR遺伝子異常を有する難治性の治癒切除不能な進行・再発固形がんに対するTAS-120のバスケット型医師主導治験の実施	加藤　健志	国立がん研究センター	分担	継続	委託研究費	万円	160 万円	48 万円	208 万円
⑧日本医療研究開発機構研究費	難治性肉腫な対するワクチン併用TCR遺伝子改変T細胞輸注療法の他施設共同医師主導治験19ck0106288s0303	上田　孝文	三重大学	分担	継続	委託研究費	万円	115 万円	35 万円	150 万円
⑧日本医療研究開発機構研究費	進行胃癌を対象とした大網切除に対する大網温存の卑劣性を検証するランダム化比較第Ⅲ相試験19ck0106496s0801	平尾　素宏	静岡がんセンター	分担	新規	委託研究費	万円	10 万円	3 万円	13 万円
⑧日本医療研究開発機構研究費	高度リンパ節転移を有するHER2陽性胃癌に対するに対する術前trastuzumab併用化学療法の意義に関する臨床研究	平尾　素宏	国立がん研究センター	分担	新規	委託研究費	万円	50 万円	15 万円	65 万円
⑧日本医療研究開発機構研究費	直腸癌局所再発に対する標準治療確率のための研究開発19ck0106514s0301	加藤　健志	国立がん研究センター	分担	新規	委託研究費	万円	30 万円	9 万円	39 万円
⑧日本医療研究開発機構研究費	脳出血超急性期患者への遺伝子組換え活性型第VII因子投与の有効性と安全性を検証する研究者主導国際臨床試験191K0201094h0001	山上　宏	国立循環器病研究センター	分担	継続	委託研究費	万円	100 万円	30 万円	130 万円
⑧日本医療研究開発機構研究費	全医療職ニーズ/シーズ収集をワンストップでで実現する次世代医療機器連携拠点	金村　米博	AMED	分担	新規	委託研究費	万円	909 万円	91 万円	1,000 万円
⑩民間セクターからの寄附金	B型慢性肝疾患への核酸アナログ長期投与に伴う薬剤性腎臓機能障害の検討	田中　聡司	アッヴィ合同会社	主任	新規	委託研究費	100 万円	万円	0 万円	100 万円

	研究課題名 （採択番号があれば採択番号も記載）	研究者名	研究事業名 （依頼業者名）	主任又は分担	新規又は継続	研究種別	研究費獲得額（**単位：万円**）			
							主任研究者直接経費金額	分担研究者直接経費金額	間接経費金額	合計
⑩民間セクターからの寄附金	80歳以上の高齢者に対する後方侵入腰椎椎体間固定術（PLIF）の臨床成績の調査	石黒　博之	ニューベイシブジャパン株式会社	主任	新規	委託研究費	100 万円	万円	0 万円	100 万円
⑩民間セクターからの寄附金	DES留置後のDES　Failure予防のために強化LDLコレステロール低下療法が有効か検討する単施設無作為化試験	上田　恭敬	日本光電工業株式会社	主任	新規	委託研究費	100 万円	万円	0 万円	100 万円
⑩民間セクターからの寄附金	慢性腎臓病においてADHIB.ALDH2を考慮した飲酒などの生活習慣が腎機能へ及ぼす影響の検討	岩谷　博次	大塚製薬株式会社	主任	新規	委託研究費	30 万円	万円	0 万円	30 万円
⑩民間セクターからの寄附金	再発進行直腸癌に対する根治的拡大手術についての検討	加藤　健志	中外製薬株式会社	主任	新規	委託研究費	100 万円	万円	0 万円	100 万円
⑩民間セクターからの寄附金	化学療法高感受性乳癌における術前化学療法pCR予測モデル構築	八十島　宏行	中外製薬株式会社	主任	新規	委託研究費	100 万円	万円	0 万円	100 万円
⑩民間セクターからの寄附金	血管内視鏡を用いた冠動脈疾患等動脈硬化性疾患患者の予後予測に関する観察研究他	上田　恭敬	アボットバスキュラージャパン㈱	主任	新規	委託研究費	200 万円	万円	0 万円	200 万円
⑩民間セクターからの寄附金	慢性腎臓病が急性心不全患者の予後に与える影響に関する観察研究	安部　晴彦	日本ベーリンガーインゲルハイム㈱	主任	新規	委託研究費	50 万円	万円	0 万円	50 万円
⑩民間セクターからの寄附金	心エコー図法を用いた心不全患者の予後予測因子に関する観察研究	上松　正朗	日本ベーリンガーインゲルハイム㈱	主任	新規	委託研究費	50 万円	万円	0 万円	50 万円
⑩民間セクターからの寄附金	心エコー図法を用いた心不全患者の予後予測因子に関する観察研究	上松　正朗	第一三共株式会社	主任	新規	委託研究費	30 万円	万円	0 万円	30 万円
⑩民間セクターからの寄附金	血管内視鏡を用いた冠動脈疾患等動脈硬化性疾患患者の予後予測に関する観察研究他	上田　恭敬	ファイザー株式会社	主任	新規	委託研究費	25 万円	万円	0 万円	25 万円
⑩民間セクターからの寄附金	血管内視鏡を用いた冠動脈疾患等動脈硬化性疾患患者の予後予測に関する観察研究他	上田　恭敬	第一三共株式会社	主任	新規	委託研究費	50 万円	万円	0 万円	50 万円
⑩民間セクターからの寄附金	血管内視鏡を用いた冠動脈疾患等動脈硬化性疾患患者の予後予測に関する観察研究他	上田　恭敬	アステラス製薬株式会社	主任	新規	委託研究費	20 万円	万円	0 万円	20 万円
⑩民間セクターからの寄附金	腰椎変性疾患による下垂足の手術成績　術前下腿周径からの予測	青野　博之	ﾋﾞｰ･ﾌﾞﾗｳﾝｴｰｽｸﾗｯﾌﾟ株式会社	主任	新規	委託研究費	150 万円	万円	0 万円	150 万円
⑩民間セクターからの寄附金	当院におけるHIV陽性患者の中枢神経病変に対する診断・治療成績に関する検討	高野　浩司	エーザイ株式会社	主任	新規	委託研究費	50 万円	万円	0 万円	50 万円
⑩民間セクターからの寄附金	肝細胞癌への分子標的治療における造影超音波を用いた早期治療効果予測に関する検討	田中　聡司	アッヴィ合同会社	主任	新規	委託研究費	100 万円	万円	0 万円	100 万円
⑩民間セクターからの寄附金	人工膝関節置換術後の骨密度に与える影響	宮本　隆司	旭化成ファーマ株式会社	主任	新規	委託研究費	50 万円	万円	0 万円	50 万円
⑩民間セクターからの寄附金	腰椎変性疾患による下垂足の手術成績　術前下腿周径からの予測	青野　博之	京セラ株式会社	主任	新規	委託研究費	60 万円	万円	0 万円	60 万円
⑩民間セクターからの寄附金	幹細胞癌への分子標的治療における造影超音波を用いた早期治療効果予測に関する検討	田中　聡司	エーザイ株式会社	主任	新規	委託研究費	50 万円	万円	0 万円	50 万円
⑩民間セクターからの寄附金	コンピュータ支援手術で行った人工股関節全置換術・再置換術の術成績の検討	三木　秀宣	京セラ株式会社	主任	新規	委託研究費	100 万円	万円	0 万円	100 万円
⑨その他財団等からの研究費	感染治癒機能を有する複合材料性人工股関節の研究開発	中原　一郎	戦略的基盤技術高度化支援事業(大阪大学)	分担	新規	補助金（研究費）	万円	97 万円	29 万円	126 万円

—臨床研究センターの研究業績の
区分分類と業績件数の総括表—

臨床研究センターの研究業績

研究室名	総数	A-0	A-1	A-2	A-3	A-4	A-5	A-6	B-1	B-2	B-3	B-4	B-5	B-6	B-7	B-8	B-9
臨床研究センター	72	3				9	2	3		3	3	12		4	2	25	6
幹細胞医療研究室	24	5								4	2	13					
再生医療研究室	65	14			1	1				6	8	27		6		2	
分子医療研究室	65	14			1	1				6	8	27		6		2	
エイズ先端医療開発室	241	4			3	15	6	5		3	14	21	1	4	9	150	6
HIV 感染制御研究室	33						2			3	2	10		4	3	9	
臨床疫学研究室	13	5								1		6				1	
がん療法研究開発室	271	47		2	9		1	7	4	29	34	61	59	1	8	6	3
高度医療技術開発室	41	2		5		1				5	2	10		15		1	
医療情報研究室	12			2	4						3	2	1				
災害医療研究室	17				3	1	3				4	2	2			2	
臨床研究推進室	9											2				7	
レギュラトリーサイエンス研究室	46	14		2	2			1	2	2		4		12		7	
小計	909	108	0	11	23	28	14	16	6	62	80	197	63	52	22	212	15

研究業績の分類基準と記号

著述発表業績区分							口演発表業績区分								
A-0	A-1	A-2	A-3	A-4	A-5	A-6	B-1	B-2	B-3	B-4	B-5	B-6	B-7	B-8	B-9
	単独執筆 編集者 監修者	共同執筆 (含連名)	原著	総説			シンポジウム 特別講演等	一般演題 (ポスター)	シンポジウム 特別講演等	一般演題 (ポスター)	シンポジウム 特別講演等	一般演題 (ポスター)			
英文 著述	単行書		邦文著述 (学会誌・学術専門誌)		学術医学研究班報告書 講演発表論文	その他	国際学会		国内学会の全国年次学会		国内学会の地方会 及び分科会研究会		薬効調査 研究会発表	文化講演 教育講演等	TV 出演 ラジオ 放送出演

独立行政法人国立病院機構 大阪医療センター
臨床研究センター
研究業績年報　2019 年

発行者　独立行政法人国立病院機構
大阪医療センター　院長　是恒之宏

編　集　臨床研究センター
〒540-0006　大阪市中央区法円坂 2 丁目 1 番 14 号
電話（06）6942-1331

印刷所　株式会社　中島弘文堂印刷所
〒537-0002　大阪市東成区深江南 2 丁目 6 番 8 号
電話（06）6976－8761